FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 14

ÉTUDE DE DEUX DIURÉTIQUES
(FUROSÉMIDE ET ACIDE ÉTHACRYNIQUE)
CHEZ L'ENFANT
ET
DÉTERMINATION DES CLEARANCES RÉNALES SANS RECUEIL D'URINES

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

JEAN GEISERT

né le 5 Février 1939 à Lohr (Bas-Rhin)

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

PRÉSIDENT : ROBERT SACREZ, PROFESSEUR

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550013_0002

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 14

ÉTUDE DE DEUX DIURÉTIQUES
(FUROSÉMIDE ET ACIDE ÉTHACRYNIQUE)
CHEZ L'ENFANT
ET
DÉTERMINATION DES CLEARANCES RÉNALES SANS RECUEIL D'URINES

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

JEAN GEISERT
né le 5 Février 1939 à Lohr (Bas-Rhin)

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

PRÉSIDENT : ROBERT SACREZ, PROFESSEUR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	*Histologie*
BASSET André	*Clinique dermatologique*
BUCK Paul	*Chirurgie infantile*
CALLOT Jacques	*Parasitologie*
CHAMBRON Jacques	*Physique biologique*
CHAUMONT André	*Médecine légale et sociale*
CLAVERT Jean	*Embryologie et Morphologie expérimentale*
FONTAINE René	*Clinique chirurgicale A*
GANDAR Robert	*Clinique gynécologique et obstétricale*
GREINER Georges	*Clinique oto-rhino-laryngologique*
GROS Charles	*Electro-Radiologie*
JUNG Adolphe	*Chaire de Pathologie et Clinique séméiologique chirurgicales*
KAMMERER Théophile	*Clinique psychiatrique*
KAYSER Charles	*Physiologie*
KLEIN Marc	*Biologie médicale*
KORITKE Jean-Georges	*Anatomie normale*
LE GAL Yvon	*Anatomie pathologique*
MANDEL Paul	*Chimie biologique*
METZ Bernard	*Physiologie appliquée*
METZGER Henri	*Thérapeutique*
MINCK Raymond	*Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie générale*
MULLER Pierre	*Clinique gynécologique et obstétricale* 2
NORDMANN Jean	*Clinique ophtalmologique*
OUDET Pierre	*Pneumo-Phtisiologie*
SACREZ Robert	*Pédiatrie et Puériculture*
SCHWARTZ Jean	*Pharmacologie et Médecine expérimentale*
STAHL Jules	*Clinique médicale B*
STEPHAN Frédéric	*Pathologie expérimentale*
THIEBAUT François	*Clinique Neurologique*
VEDRINE Jean	*Stomatologie*
WAITZ Robert	*Hématologie*
WARTER Julien	*Clinique médicale A*
WEISS Alfred	*Clinique chirurgicale B*
N...	*Hydrologie*
N...	*Hygiène*

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	*Clinique ophtalmologique*
KARLI Pierre	*Biologie médicale*
MARESCAUX Jean	*Histologie*
MARX Charles	*Physiologie*
MAYER Georges	*Hématologie*
ROHMER Francis	*Clinique neurologique*
SEROR Joseph	*Pathologie chirurgicale*
WINCKLER Georges	*Anatomie*

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	*Anatomie pathologique*
BOLLACK Claude	*Clinique chirurgicale A*
BURGHARD Guy	*Pneumo-Phtisiologie*
DORNER Marc	*Clinique médicale B*
KIRN André	*Hygiène*
LAVILLAUREIX Jean	*Bactériologie*
MANTZ Jean-Marie	*Clinique médicale A*
MARCOUX François	*Médecine légale*
WITZ Jean-Paul	*Clinique chirurgicale B*

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM.

ADLOFF Michel	*Clinique chirurgicale B*
APROSIO Norbert	*Anatomie*
ASCH Léopold	*Clinique médicale A*
BLOCH Roger	*Pharmacologie*
BOCKEL René	*Clinique médicale B*
BRINI Alfred	*Clinique ophtalmologique*
CHAMBON Pierre	*Chimie biologique*
EBTINGER René	*Clinique psychiatrique*
FINCKER Louis	*Clinique médicale B*
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	*Département d'anesthésiologie*
GRENIER Jacques	*Clinique chirurgicale B*
HERAN Jacques	*Pathologie expérimentale*
ISCH François	*Clinique neurologique*
ISRAEL Lucien	*Clinique psychiatrique*
JAHN Henri	*Clinique médicale B*
JUIF Jean	*Pédiatrie et Puériculture*
KEILING Roger	*Electro-Radiologie*
KELLER Bernard	*Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)*
KEMPF François	*Electro-Radiologie (Clinique médicale A)*

KEMPF Yvan	*Pathologie chirurgicale (Centre de Traumatologie)*
KIENY René	*Clinique chirurgicale A*
KREMER Michel	*Parasitologie*
LANG Gabriel	*Hôpital orthopédique Stéphanie*
LEVY Jean-Marc	*Pédiatrie et Puériculture*
MALEVILLE Jean	*Clinique dermatologique*
MAURER Charles	*Clinique médicale B*
Mme MAYER Simone	*Hématologie*
PHILIPPE Émile	*Anatomie pathologique*
ROEGEL Émile	*Pneumo-Phtisiologie*
ROHMER Albert	*Institut de puériculture*
SACREZ André	*Clinique médicale A*
SCHAFF Georges	*Physiologie*
SCHNEEGANS Ernest	*Pédiatrie et Puériculture*
SCHWINGT Eugène	*Clinique chirurgicale B*
SIBILLY Abel	*Clinique chirurgicale A*
VERGNES René	*Physique biologique*
VINCENDON Guy	*Chimie biologique*
VOEGTLIN Raymond	*Clinique médicale A*
WACKENHEIM Auguste	*Electro-Radiologie (Clinique neurologique)*
WALTER Jean-Pierre	*Electro-Radiologie*
WARTER Pierre	*Electro-Radiologie (Clinique chirurgicale A)*
WEILL Jean-Pierre	*Clinique médicale A*
WILLARD Daniel	*Pédiatrie et Puériculture*

PROFESSEUR ASSOCIÉ

M. PHILIPPIDES Demètre	*Clinique neurologique*

AGRÉGÉS

MM. CHAMPY Maxime	*Stomatologie*
FRANK Robert	*Stomatologie*
KLOTZ Gilbert	*O.R.L.*
MEHL Jacques	*Médecine légale*

AGRÉGÉS LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Émile
HOLLENDER Louis
MM. KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le professeur VEDRINE Jean

CHARGÉS D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLÉMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRÉTAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

En reconnaissance de tout ce que ma carrière a représenté pour elle de travail et d'abnégation.

A MA CHÈRE FEMME

En témoignage de mon amour.

A MON BEAU-FRÈRE Édouard MEYER

En signe de profonde reconnaissance et avec tous mes remerciements.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE

ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le professeur R. SACREZ

Professeur de Clinique de pédiatrie et puériculture.

La largeur de ses vues, tant biologiques que cliniques, font l'objet de notre admiration.

Sa compréhension et sa gentillesse, nous ont profondément touché. Nous ne saurions dire, en quelques mots, tout l'attachement que nous lui portons, mais, qu'il veuille bien trouver dans ce modeste travail, qu'il nous a tout entier inspiré, un faible témoignage de notre gratitude.

A M. le professeur R. FONTAINE

Doyen honoraire de la Faculté de médecine de Strasbourg.
Professeur de Clinique chirurgicale.
Commandeur de la Légion d'honneur.
Membre non résidant de l'Académie de chirurgie.
Membre de l'Académie de Médecine.

qui nous a fait le très grand honneur de juger notre travail. Il nous a toujours témoigné une sollicitude toute paternelle dont nous lui savons particulièrement gré.

En nous accueillant avec une grande bienveillance, il nous a permis d'aborder le vaste domaine du Travail expérimental. Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre gratitude et notre admiration.

A M. le professeur agrégé E. SCHNEEGANS

Directeur de l'Institut de puériculture.

Nous lui devons notre orientation de pédiatre. Il nous a toujours encouragé, conseillé et guidé.

Nous aimerions qu'il trouve dans ce modeste travail, le témoignage de notre déférente gratitude.

A M. le professeur agrégé D. WILLARD

Son amicale bienveillance, ses conseils judicieux et son impressionnante culture médicale ont été fort appréciés.

Qu'il veuille trouver ici, l'expression de notre vive reconnaissance pour tout l'intérêt qu'il a toujours porté à notre travail.

A M. le professeur agrégé J.-M. LEVY

La richesse de son expérience clinique, la qualité de son enseignement magistral, nous ont maintes fois permis d'approfondir nos connaissances.

Qu'il nous soit permis de le remercier chaleureusement de ses conseils avisés et de sa cordiale bienveillance.

A M. le professeur agrégé J.-G. JUIF

Son élégance et sa distinction, alliées à ses dons remarquables d'enseignant, constituent pour nous un exemple.

Qu'il veuille bien trouver ici, un témoignage de notre admiration.

A M. le professeur agrégé C. BOLLACK

En témoignage de notre reconnaissance.

A M. le professeur agrégé H. JAHN

Il a guidé nos premiers pas dans la carrière médicale.

A Mme le docteur G. HEUMANN

En respectueux hommage.

Au docteur J.-L. FONTAINE

L'amitié qu'il n'a cessé de nous témoigner, nous a toujours été un précieux encouragement.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre reconnaissance et l'attachement que nous lui portons, ainsi qu'à l'équipe qu'il a su créer autour de lui.

Au docteur G. MACK

En toute amitié et avec nos sincères remerciements.

A Mlle D. SIGRIST, docteur en pharmacie

Nous la remercions, ainsi que l'équipe des laborantines, pour leur précieuse collaboration.

Aux infirmières,

qui ont toujours accepté gentiment le surcroît de travail que nous leur avons parfois demandé.

A nos maitres d'Internat et d'Externat

A nos collègues de la clinique de pédiatrie et de puériculture

A nos camarades d'études et d'internat

PLAN

I. INTRODUCTION

II. HISTORIQUE

III. ÉTUDE DE DEUX DIURÉTIQUES (Furosémide et Acide éthacrynique) CHEZ L'ENFANT ET DÉTERMINATION DES CLEARANCES RÉNALES SANS RECUEIL D'URINES.

Chapitre I. Méthodes d'exploration

Chapitre II. Conduite thérapeutique

Chapitre III. Résultats

Chapitre IV. Discussion

IV. CONCLUSIONS

I

INTRODUCTION

Au cours de notre Internat, Notre Maître, le Professeur R. Sacrez, nous a proposé d'étudier l'action des diurétiques chez l'enfant.

A priori, les indications de ce traitement en Pédiatrie semblent peu nombreuses et les médications utilisées jusqu'ici sont bien connues. C'est pour cette raison que nous nous sommes intéressé à deux diurétiques nouveaux, très maniables : la furosémide[1] et l'acide éthacrynique[2]. D'emblée, leur action rapide, leur innocuité relative laissaient entrevoir de multiples applications cliniques. Ce sujet nous a très rapidement enthousiasmé et M. le professeur R. Sacrez a guidé l'orientation de notre travail par ses conseils éclairés. Différents problèmes, liés à l'âge variable des enfants et à leurs particularités métaboliques allaient se poser. Malgré le petit nombre d'observations recueillies dès à présent, nous présentons les résultats obtenus. Ils nous engagent à poursuivre cette étude dans l'avenir.

Pour essayer de saisir une partie du mécanisme d'action de ces deux diurétiques, nous avons étudié les clearances rénales. Nous nous sommes rendus compte que les résultats des méthodes classiques sont entachés d'erreurs. C'est ce qui nous a incité à utiliser une technique permettant de déterminer la clearance rénale sans recueillir les urines. Après une étude préalable sur le chien, nous avons pu entrevoir son application pratique en Pédiatrie. Qu'il nous soit permis de rendre hommage à M. le Professeur R. Fontaine qui nous a ouvert toutes grandes les portes de son laboratoire pour mener à bien cette expérimentation.

1. La furosémide est commercialisée sous le nom de Lasilix et l'acide éthacrynique ([2]) sous celui de Edecrin. Le laboratoire Hœchst Somédia nous a fourni gracieusement la première drogue et la maison Merck Sharp et Dohme la seconde. Nous les remercions, tous les deux, sincèrement.

II

HISTORIQUE

L'intérêt du traitement diurétique est connu de fort longue date : le papyrus d'Ebers (environ 1500 ans avant J.-C.) mentionne déjà à cet effet l'usage de la Scille par les Égyptiens. Depuis des siècles, on utilise dans ce but un grand nombre de plantes, de tisanes populaires (feuilles de cassis, queues de cerises), certaines boissons (café, thé) : l'ensemble constituant la phytothérapie diurétique. Les principes actifs sont la caféine, la théobromine et la théophylline isolée plus tardivement. Certains de ces dérivés xanthiques restent employés à cause de leurs effets extra-rénaux, broncho-dilatateurs et cardiotoniques.

Dès le XVI^e siècle, Paracelse souligne l'effet du calomel sur la diurèse. Comme tant de découvertes en Médecine, celle des diurétiques mercuriels est le fruit d'une observation fortuite. En 1920, Vogl, un modeste étudiant accomplissant son stage à la clinique Wenckeback de Vienne, remarque une polyurie intense survenue chez une jeune fille hérédo-syphilitique, ayant reçu un composé mercuriel organique[1]. Bientôt l'intérêt de cette préparation se confirme. Par la suite, les chimistes tentent de mettre au point des dérivés organo-mercuriels actifs et peu toxiques. Administrées par voie parentérale, ces médications sont prescrites dans les défaillances cardiaques et contre-indiquées dans les insuffisances rénales.

En quelques années, on assiste alors à une véritable avalanche de produits diurétiques nouveaux, chacun d'eux connaissant des fortunes diverses. Nous ne pouvons pas les citer tous, sans risquer de faire une énumération aride. La classification ci-contre, empruntée à PITTS, est un essai de synthèse tentant de les grouper selon leur mécanisme d'action.

L'enfant est particulièrement sensible aux déséquilibres hydro-électrolytiques. On recommande de ce fait, des traitements diurétiques de courte durée ou intermittents. La tendance générale est de trouver un produit actif, facile à manier et dépourvu d'effets secondaires défavorables. Ces conditions semblent satisfaites par les deux nouvelles médications, la furosémide et l'acide éthacrynique dont il va être désormais question. Elles ont récemment élargi l'éventail des diurétiques disponibles.

1. Merbaphen.

CLASSIFICATION DES DIURÉTIQUES

(d'après PITTS)

A. Diurétiques augmentant le taux de filtration du sodium, du chlore ou de ces deux ions.

1. Colloïdes
   - *a*) Albumine.
   - *b*) Polyvinylpyrrolidone.
   - *c*) Succédanés du plasma (gélatine, dextran).
2. Cardiotoniques (hétérosides cardiotoniques).
3. Vaso-dilatateurs des artères glomérulaires afférentes. Bases xanthiques.
4. Acidifiants. Chlorure d'ammonium. Chlorure de calcium.

B. Diurétiques antagonistes plus ou moins spécifiques de la réabsorption.

1. Substances qui inhibent la sécrétion d'aldostérone.
2. Stéroïdes antagonistes de l'aldostérone.
3. Agents qui diminuent la rapidité du flux urinaire dans la partie la plus distale du néphron (eau).
4. Agents qui introduisent un gradient ionique dans l'élimination (urée, mannitol).

C. Diurétiques pharmacologiques.

1. Diurétiques inhibant spécifiquement les mécanismes de transport du chlore et (ou) du sodium.
   - *a*) Bases xanthiques.
   - *b*) Pyrimidines.
   - *c*) Dérivés mercuriels.
   - *d*) Sulfamides type chlorothiazide.
2. Diurétiques intervenant dans l'échange des ions H^+ et Na^+.
   - *a*) Sels de potassium.
   - *b*) Sulfamides types acétazolamide.

III

ÉTUDE DE DEUX DIURÉTIQUES (Furosémide et Acide éthacrynique) CHEZ L'ENFANT ET DÉTERMINATION DES CLEARANCES RÉNALES SANS RECUEIL D'URINES

CHAPITRE I

MÉTHODES D'EXPLORATION

A. PRÉLÈVEMENT D'URINES

Nous nous permettons d'insister sur la méthode de recueil des urines, car c'est là un élément essentiel de notre étude. La collecte urinaire pendant un laps de temps variable, mais strictement mesuré, est entachée de nombreuses erreurs, surtout chez le nouveau-né et le nourrisson (253). Les volumes prélevés sont très faibles et l'erreur relative est d'autant plus grande. Il est très important de s'assurer que la vessie est vide au début et à la fin de l'épreuve. Même le cathétérisme vésical ne donne pas entière satisfaction et il est d'ailleurs souvent contre-indiqué car il expose à des complications mécaniques et infectieuses. Aussi n'avons-nous jamais eu recours à cette technique ; nous utilisons les deux procédés suivants :

1. Verre a urines type « Erlenmeyer ».

L'enfant est maintenu confortablement en position gynécologique (fig. 1) par deux langes enroulés autour des membres inférieurs et fixés aux barreaux du lit. Le verre (Erlenmeyer) est installé en face du méat urinaire au moyen de deux cordelettes de gaze attachées à la hauteur des cuisses. Ce procédé, nullement traumatisant est facile à appliquer chez le garçon. Chez la fille, il est prudent de caler le récipient pour éviter son déplacement et la souillure des urines par les selles.

2. Sachet adhésif en matière plastique.

La partie adhésive du sachet est collée sur la région périnéale (fig. 2). Un tuyau en caoutchouc plonge dans le fond du récipient et permet de prélever des échantillons urinaires fractionnés par simple aspiration à la seringue sans décoller le sachet, ce qui a l'avantage d'éviter l'irritation de la peau. L'installation est bien plus facile à réaliser chez le garçon.

B. PRÉLÈVEMENTS SANGUINS

La surveillance du traitement implique, entre autre, un contrôle du milieu intérieur. On a intérêt à répéter les examens sanguins, d'où l'utilité de recourir à des microméthodes. Elles ont le double avantage de réduire considérablement les quantités de sang prélevées et de supprimer les ponctions veineuses jugulaires, épicrâniennes et sinusales.

1. Microméthodes.

Le prélèvement est effectué au lobule de l'oreille ou sur le bout du doigt. Chez le prématuré, l'emplacement idéal est le talon. Nous utilisons une microlance stérile (type Becton) jetée après usage. L'incision doit assurer un saignement abondant et il faut éviter de comprimer la région de la plaie.

Malheureusement, l'application des microméthodes est encore limitée, ce qui nous oblige à recourir aux techniques suivantes.

2. Macrométhodes.

Nous pratiquons une série de dosages nécessitant en moyenne 3 à 5 ml de sang prélevés, par ponction veineuse, dans des tubes à centrifuger. Nous augmentons ces quantités en cas d'hémoconcentration.

C. DOSAGES

1. Techniques de dosage s'appliquant a la fois aux urines et au sang.

Dans le cadre des microdosages, nous utilisons la méthode à l'uréase pour l'urée, la complexométrie pour le calcium, la microméthode de Schaales pour le chlore et la cryoscopie (appareil de Fiske) pour l'osmolarité.

Par ailleurs, le sodium et le potassium sont dosés par photométrie de flamme, le phosphore par colorimétrie, la créatinine par la réaction de Jaffé et les protéines par la méthode de Weichselbaum.

2. Urines.

La densité urinaire est contrôlée sur le densimètre ou par pesée si le volume est très faible. Le papier indicateur trempé dans les urines dès leur émission permet de mesurer le pH dans de bonnes conditions. L'acidité titrable est déterminée par neutralisation avec une solution de soude de normalité connue. Nous utilisons la méthode de Van Slyke pour les bicarbonates et celle des cellules de Conway pour l'ammoniaque (61). Rappelons qu'il est indispensable, pour ces derniers examens, de recueillir les urines sous toluène et à quatre degrés.

FIG. 1. *Verre à urines type « Erlenmeyer » mis en place chez une fille âgée de quinze jours.*

FIG. 2. *Sachet adhésif en matière plastique mis en place chez un garçon âgé de huit jours.*

3. Sang.

L'hématocrite est lu directement sur une échelle graduée, après centrifugation. Pour la détermination du pH, de la réserve alcaline (R. A.), de la pCO_2, nous utilisons des tubes héparinés d'une capacité de 60 à 80 microlitres qui se remplissent par capillarité. Pour éviter toute coagulation, on introduit un petit barreau de fer doux dans le tube et on promène extérieurement un aimant qui entraîne le barreau et mélange sang et héparine. Nous pratiquons alors rapidement la mesure avec l'appareil micro-Astrup.

La glycémie est dosée par la méthode de Hagedorn-Jensen.

Enfin, nous étudions systématiquement l'évolution de l'hémogramme, de la formule sanguine, du taux des plaquettes et, plus rarement, celui de l'acide urique.

D. CLEARANCES RÉNALES. MÉTHODES CLASSIQUES

1. Clearance de l'urée et de la créatinine.

La clearance rénale d'un produit donné s'exprime par la formule de Van Slyke :

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

dans laquelle U représente la concentration urinaire de la substance, P son taux plasmatique et V le débit urinaire. Suivant la durée du recueil des urines, nous distinguons :

a) *Clearance de 6 heures.*
Le débit urinaire est mesuré avec beaucoup de précautions sur des périodes de six heures, sans cathétérisme vésical. La prise de sang est effectuée au bout de trois heures.

b) *Clearance de 24 heures.*
Pour réduire l'erreur commise sur le recueil des urines chez le nouveau-né et le nourrisson, nous mesurons le débit sur une période de vingt-quatre heures. Le sang est prélevé le matin à jeûn et les dosages sont effectués comme précédemment.

Nous introduisons chaque fois deux facteurs de correction. Tout d'abord le débit urinaire est remplacé par la racine carrée de ce débit si les chiffres trouvés sont inférieurs à 2 ml/mn. (Clearance standard). De plus, nous rapportons les résultats à la surface cutanée du sujet adulte ($S = 1{,}73\ m^2$).

2. Clearance du PAH.

La mesure correcte de cette clearance nécessite un débit urinaire élevé (environ 2ml/mn). Il est recommandé de prélever les urines par sondage et avec lavage vésical. Ces conditions sont presque impossibles à réaliser chez le petit enfant. Aussi, les résultats obtenus dans quelques rares cas sont-ils ininterprétables et nous n'en ferons donc pas mention ici.

3. Clearance osmolaire et clearance de l'eau libre (282).

a) *Clearance osmolaire.*
Elle est donnée par la formule :

$$Cosm = \frac{Uosm \times V}{Posm}$$

dans laquelle Uosm représente l'osmolarité urinaire (milliosmole/l), Posm celle du plasma (mosm/l) et V le débit urinaire (ml/mn).

b) *Clearance de l'eau libre.*
Elle s'exprime d'après l'équation :
$T_D\ H_2O = V—Cosm$
dans laquelle V est le débit urinaire et Cosm la clearance osmolaire. Elle donne une idée du travail de dilution du rein.
Si la clearance osmolaire est plus élevée que le débit urinaire, la clearance de l'eau libre devient négative. Elle est un reflet indirect du travail de concentration du rein. Pour l'exprimer en valeur positive, on utilise la formule :
$TC\ H_2O = Cosm—V$
dans laquelle Cosm est la clearance osmolaire (ml/mn) et V le débit urinaire (ml/mn).

E. TECHNIQUE PERSONNELLE DE DÉTERMINATION DES CLEARANCES RÉNALES CHEZ L'ENFANT

1. Position du problème.

De nombreuses erreurs entachent la validité des résultats des clearances déterminées par la méthode classique. Le recueil des urines pendant une durée variable, mais strictement mesurée, est un des problèmes les plus difficiles à résoudre. C'est pour cette raison que différentes tentatives ont été faites pour calculer les clearances sans prélever les urines.

A la suite de Earle et Berliner (81), nous nous sommes intéressé à une technique de perfusion continue. Après un rapide exposé de l'étude expérimentale sur l'animal, nous donnons nos premiers résultats chez l'enfant.

2. Expérimentation sur le chien.

a) *Principe de la méthode.*

En perfusant d'une manière régulière, par voie intra-veineuse, un produit non métabolisé par l'organisme, non stocké et à élimination exclusivement rénale, on constate, au bout d'un certain temps, que le taux sanguin de cette substance se stabilise à une valeur constante. Elle est figurée, sur une courbe, par un plateau (fig. 3). A ce moment-là, la quantité de produit injectée par unité de temps est strictement égale à celle émise par les urines. Dans l'équation de Van Slyke $C = \frac{U \times V}{P}$, on peut alors remplacer le numérateur par la quantité de substance administrée par minute. L'étude des éliminations urinaires devient donc, dans ce cas particulier, superflue.

b) *Résultats.*

Nous avons pratiqué sur vingt chiens une perfusion régulière de PAH acétylé (Ac PAH) et de polyfructosan pour mesurer respectivement le flux plasmatique rénal et le filtrat glomérulaire.

Dans les deux cas, le débit d'injection est maintenu constant grâce à un appareil de perfusion continue type Perfusor I (fig. 4). Nous effectuons plusieurs prises de sang. On calcule alors la clearance de ces deux produits en divisant la quantité injectée par minute par le taux plasmatique de ces deux substances au moment du plateau. A titre de comparaison, nous déterminons la clearance de l'Ac PAH et du polyfructosan par la méthode classique de H. Smith avec recueil des urines sur deux périodes de trente minutes.

— *Clearance de l'Ac PAH* (tabl. I).
Nous trouvons en moyenne 191 ml/mn ($\pm$45) avec la technique de perfusion continue, alors que celle de H. Smith nous donne 190 ml/mn ($\pm$55).

— *Clearance du polyfructosan* (tabl. II).
Il n'y a pas de différence significative entre les clearances glomérulaires déterminées par la première méthode 79 ml/mn ($\pm$9) et la deuxième 76 ml/mn ($\pm$12).

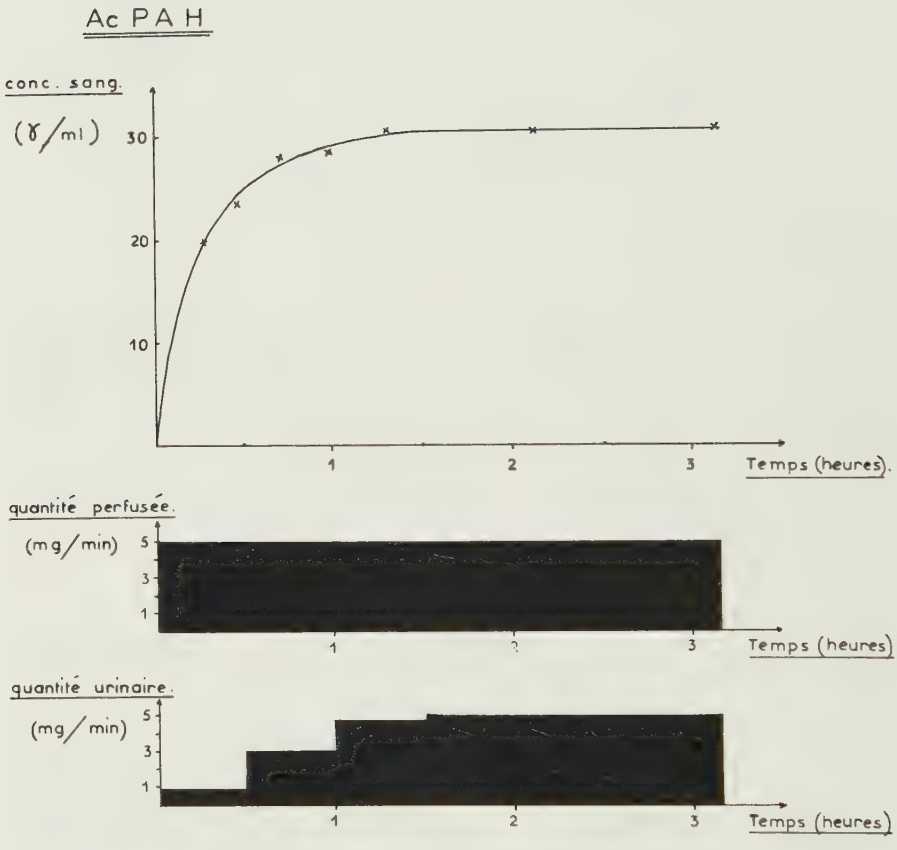


FIG. 3. *Évolution de la concentration sanguine de l'Ac PAH au cours d'une perfusion continue et excrétion de cette substance dans les urines*

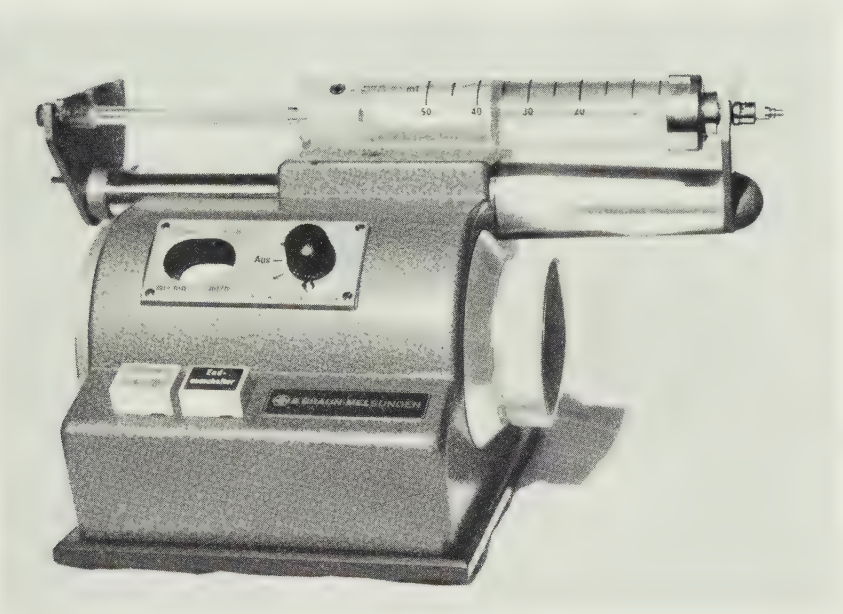


FIG. 4. *Appareil à perfusion continue type Perfusor I.*

N° Chien	Poids (Kg)	Clearance (ml/min)	
		Méthode de perfusion	Méthode classique
496	12	145	147
518	18	180	230
520	13,5	200	185
521	12,5	155	173
523	20	248	259
525	12	153	158
527	12	258	262
529	23	235	261
530	24	226	220
531	10	115	105
Moyenne :		191 (±45)	190 (±55)

TABLEAU I. *Clearance de l'Ac PAH chez le chien.*

N° Chien	Poids (Kg)	Clearance (ml/min)	
		Méthode de perfusion	Méthode classique
540	18	80	60
541	15	85	90
542	18	72	60
543	19	92	90
546	12	73	72
547	12	81	89
557	12	69	86
558	13	77	65
560	14	68	70
561	15	92	78
Moyenne :		79 ($\pm$9)	76 ($\pm$12)

TABLEAU II. *Clearance du polyfructosan chez le chien.*

c) *Conclusions.*

Les résultats obtenus à l'aide de la perfusion continue sont superposables à ceux de la méthode classique. Nous trouvons l'écart-type le plus faible, par rapport à la moyenne, avec la technique sans recueil d'urines. Dès lors, il nous semble permis de l'appliquer à l'enfant, et tout particulièrement aux nouveau-nés (108, 109).

3. Application en pédiatrie.

Malgré le petit nombre de cas étudiés, nous nous permettons de faire état de nos premiers résultats chez l'enfant.

a) *Méthode.*

Nous avons perfusé une quantité connue de Ac PAH à dix nouveau-nés et à cinq grands enfants. L'injection intra-veineuse est maintenue constante grâce à l'appareil Perfusor I. Au bout d'une heure, nous pratiquons la première prise de sang suivie de deux autres espacées de trente minutes. Dès que le taux d'Ac PAH est constant, nous avons la valeur de sa concentration plasmatique au moment du plateau. Connaissant la quantité perfusée par unité de temps, nous déterminons la clearance par une simple division, comme précédemment.

b) *Résultats.*

Nous trouvons en moyenne 298 ml/mn/1,73 m^2 chez les nouveau-nés et prématurés (tabl. III). Cette valeur est supérieure à celles qui figurent habituellement dans la littérature (213, 215). Chez le grand enfant, les chiffres trouvés (498 ml/mn/1,73 m^2) sont proches de ceux de l'adulte (tabl. IV).

c) *Conclusions.*

La méthode de détermination des clearances rénales par une perfusion continue d'une substance, sans prélèvement d'urines, semble trouver des applications intéressantes en pédiatrie. Malheureusement, nous n'avons pas encore pu l'utiliser pour l'étude de nos deux diurétiques. Nous nous proposons de le faire (108, 109).

Cas N°	Age (Jours)	Poids (Kg)	Clearance Ac PAH (ml/min/1,73)
1	48	3	300
2	14	2,5	250
3	37	3,4	390
4	12	3,4	320
5	7	2,4	405
6	6	2,4	405
7	6	2,7	228
8	6	2,4	200
9	8	4,2	174
10	10	2,4	310

Moyenne (10 cas) : 298 ± 86

TABLEAU III. *Clearance de l'Ac PAH chez le nouveau-né et le prématuré.*

Cas N°	Age (Années)	Poids (Kg)	Clearance Ac PAH (ml/min/1,73)
1	13	31	580
2	7	15	520
3	8	24	450
4	8	22	540
5	8	18	400
Moyenne (5 cas) :			498 ± 72

TABLEAU IV. *Clearance de l'Ac PAH chez le grand enfant.*

CHAPITRE II

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

A. POSITION DU PROBLÈME

La furosémide et l'acide éthacrynique n'ont guère encore été étudiés chez l'enfant. Dans la littérature, nous n'avons trouvé qu'un petit nombre de renseignements sur les doses préconisées en nipiologie. Après quelques essais isolés, nous avons adopté la conduite thérapeutique suivante.

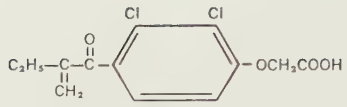
B. POSOLOGIE

1. L'acide ethacrynique[1] (MK 595) dérive de l'acide aryloxyacétique (fig. 5). Les comprimés de 50 mg sont peu solubles dans l'eau, ce qui rend leur fractionnement difficile. Pour donner avec précision de faibles doses, nous utilisons la poudre lyophilisée (50 mg par flacon de 50 ml et prévus pour la voie injectable). Elle est dissoute dans de l'eau distillée et administrée en une seule prise orale à raison de 2 mg/kg.

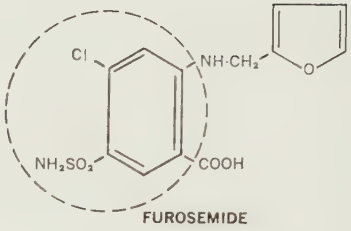
2. La furosémide[2] correspond à l'acide 4-chloro-N-(2 furylméthyl)-5-sulfamoyl-anthranilique (fig. 5). La formule développée présente certaines analogies avec celle de la chlorthalidone que nous donnons à titre de comparaison. La furosémide existe sous forme de comprimés à 40 mg et d'ampoules injectables de 2 ml contenant 20 mg. Nous administrons par voie intra-veineuse une dose unique de 2 mg/kg.

Toute modification de cette posologie sera signalée et nous y reviendrons plus loin.

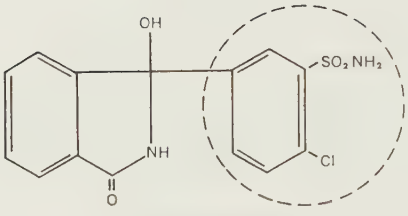
1. Edecrin.
2. Lasilix



EDECRIN (Ethacrynic Acid)



FUROSEMIDE



CHLORTHALIDONE

Fig. 5. *Formule chimique de l'acide éthacrynique, de la furosémide et de la chlorthalidone.*

C. INDICATIONS

L'indication du traitement diurétique n'est jamais systématique, mais doit être posée dans un contexte clinique et biologique bien précis. Nous avons administré la furosémide et l'acide éthacrynique à 71 enfants que l'on peut répartir en quatre groupes suivant l'origine du syndrome de rétention hydrique (tabl. V). Nous distinguons *les affections cardio-vasculaires* (25 cas), *les maladies rénales* (10 cas), *les œdèmes avec souffrance néonatale* (30 cas) et *les œdèmes de carence* (6 cas). Pour chacune de ces catégories, nous indiquons les différentes étiologies, la thérapeutique antérieure, l'état clinique au moment du traitement et le choix du diurétique.

1. Affections cardio-vasculaires.

a) *Etiologie.*

Nous relevons 14 affections congénitales et, parmi elles, 12 communications inter-ventriculaires (enfants dont l'âge varie entre quinze jours et cinq mois),

une coarctation de l'aorte chez un nourrison de trois mois et un truncus arteriosus chez un enfant âgé de quarante-huit heures.

Sur dix cardiopathies acquises, nous trouvons une insuffisance mitrale rhumatismale chez une fille de douze ans, une tachycardie paroxystique apparue subitement à l'âge de trois semaines et huit insuffisances cardiaques d'origine indéterminée (enfants âgés entre trois mois et deux ans).

Nous mettons à part une hypertension pulmonaire primitive chez un garçon âgé de deux ans.

b) *Thérapeutique antérieure.*

Quatorze enfants, traités avec succès pendant deux à cinq semaines par la digitaline, le repos et le régime hyposodé (lait Pennac), ont présenté un nouvel état de défaillance cardiaque. Nous avons hésité à augmenter les doses de tonicardiaque par suite des signes d'imprégnation ou d'intoxication digitalique décelés à l'électrocardiogramme.

Chez onze enfants, le traitement cardiotonique majeur (digitaline) n'a entraîné aucune amélioration clinique après 24 ou 48 heures et s'est montré particulièrement inefficace sur la diurèse.

c) *Etat clinique.*

L'indication des diurétiques a été posée chez seize enfants présentant une insuffisance cardiaque globale avec d'importants œdèmes périphériques. On notait une faible diurèse et une rapide augmentation du poids corporel.

Indications	Furosémide	MK595	Total
	Nombre de cas		
I. Affections cardio-vasculaires	7	18	25
II. Maladies rénales	3	7	10
III. Oedèmes et souffrance néonatale	8	22	30
IV. Oedèmes de carence	2	4	6
Total :	20	51	71

Tableau V. *Les indications de la furosémide et de l'acide éthacrynique.*

Dans neuf autres observations, il n'existait pas d'œdèmes palpables. Par contre, le syndrome de rétention hydrique était rendu patent par l'oligurie, l'ascension brutale de la courbe de poids et les signes d'hémodilution.

— Nous avons relevé cinq états de défaillance cardiaque droite isolée où prédominait une importante hépatomégalie.

— Chez quatre enfants présentant une insuffisance cardiaque gauche prédominante, nous avons observé un tableau typique d'œdème pulmonaire subaigu. L'opportunité d'une saignée a été discutée mais nous y avons renoncé en raison d'une anémie grave.

d) *Choix du diurétique.*

Dans sept urgences, nous avons injecté la furosémide par voie intraveineuse. Ces enfants étaient de plus anorexiques et présentaient des troubles digestifs discrets.

Dix-huit enfants ont absorbé l'acide éthacrynique par la bouche. Cette voie d'administration est intéressante et évite souvent de trop manipuler un enfant dont l'état clinique est alarmant.

Les doses habituellement préconisées (2 mg/kg) sont associées au traitement en cours.

Elles n'ont donné qu'un succès partiel chez quatre enfants (deux communications inter-ventriculaires, une hypertension pulmonaire et une insuffisance mitrale). Dans deux cas, nous avons répété ces doses au bout de quatre heures et dès le lendemain dans les deux autres observations. Enfin, nous avons augmenté les quantités d'acide éthacrynique de 2 à 5 mg/kg chez un nouveau-né âgé de deux jours, porteur d'un truncus arteriosus.

2. Maladies rénales.

a) *Etiologie.*

Sur dix enfants, nous comptons huit syndromes néphrotiques purs (âge compris entre quatre et huit ans). Il faut encore ajouter une glomérulo-néphrite subaiguë chez une fille âgée de neuf ans et une néphrite avec syndrome néphrotique (âge de l'enfant : dix ans).

b) *Traitement antérieur.*

Dans sept syndromes néphrotiques, le traitement à la prednisone (2 mg/kg) n'a pas eu d'effet favorable sur la diurèse et sur les œdèmes.

Trois enfants ont eu une thérapeutique diurétique antérieure. L'hydrochlorothiazide n'a pas augmenté le débit urinaire. Les perfusions répétées de solution glucosée hypertonique n'ont pas influencé le volume des urines. Enfin, un syndrome néphrotique avait été traité sans succès par la prednisone, la clopamide, la spironolactone, l'acétazolamide et la ptéridine.

c) *État clinique.*

Dans toutes ces observations, l'examen clinique a montré des œdèmes périphériques abondants et une importante prise de poids. Nous n'avons pas

mis en évidence de signes d'insuffisance rénale chez huit enfants. Par contre, ces œdèmes étaient associés dans un cas à un coma urémique, et dans un autre à une isosthénurie.

d) *Choix du diurétique.*

Nous avons utilisé, aux doses habituelles, la furosémide dans trois syndromes néphrotiques et le MK 595 dans les cinq autres.

Nous avons administré successivement ces deux médications à deux enfants. La posologie initiale a été répétée le lendemain et progressivement augmentée de 2 à 5 mg/kg.

3. Œdèmes et souffrance néonatale.

a) *Étiologie.*

Nous avons constaté fréquemment l'association d'une souffrance néonatale et d'un état d'hyperhydratation. Ces syndromes semblent liés l'un à l'autre, mais il est difficile de savoir lequel des deux est primitif.

b) *Traitement antérieur.*

Ces enfants n'ont pas eu de traitement antérieur, à l'exception des injections de Pénicilline (100 000 U/kg/jour) et de Colimycine (50 000 U/kg/jour). Leur âge variait entre un et seize jours. On distinguait quinze nouveau-nés à terme (poids compris entre 2,8 et 4 kg) et quinze prématurés pesant entre 900 et 2 300 g.

c) *État clinique.*

La souffrance néonatale se manifeste sous différents aspects cliniques. A côté des signes respiratoires et cardiaques, nous insisterons essentiellement sur les symptômes neurologiques apparus dès la naissance ou après un intervalle libre de quelques heures.

Nous observons des gémissements survenant spontanément ou après mobilisation, des accès de cyanose péribuccale et de petits mouvements convulsifs. Les réflexes archaïques étaient plus ou moins abolis. Aucune autre étiologie n'a pu être mise en évidence dans ces cas. En effet, l'étude du milieu intérieur ne montrait pas d'anomalie, à l'exception de l'hémodilution. L'examen du fond d'œil était le plus souvent normal ; quelquefois il existait un œdème papillaire (4 cas). La ponction lombaire ramenait un liquide céphalo-rachidien clair, un peu hypertendu et sans réaction cytologique.

En plus de ces signes de souffrance, nous avons constaté des œdèmes qui formaient des coussinets sur le dos des mains et des pieds. Ils se localisaient aussi à la racine des cuisses, à la région pubienne et à la face. Le volume urinaire était plus faible que celui d'un nouveau-né normal.

d) *Choix du diurétique.*

Nous avons préféré faire une injection intra-veineuse de furosémide à huit enfants présentant des vomissements et des selles glaireuses. Le MK 595 est administré à la cuillère, avec un peu de tisane ou à la sonde gastrique.

Nous n'avons jamais augmenté les doses courantes (2 mg/kg). L'effet diurétique était très discret dans trois observations. Nous avons répété le lendemain, le traitement par l'acide éthacrynique (2 cas) et par la furosémide (1 cas).

4. Œdèmes de carence.

a) *Étiologie.*

Trois nourrissons hypotrophiques, âgés de trois à six mois, avaient une carence protéique d'origine alimentaire. Un garçon âgé de deux mois présentait un syndrome de malabsorption passager. Un nourrisson de deux mois, opéré d'un ileus méconial, avait une fibrose kystique du pancréas. Une anasarque fœto-placentaire a été diagnostiquée à la naissance.

b) *Traitement antérieur.*

Un régime riche en protéines et des perfusions d'albumine plasmatique n'ont pas influencé la diurèse dans trois observations.

L'anasarque fœto-placentaire a été traitée dès la naissance par une saignée, une ponction d'ascite, des injections de cédilanide et une exsanguino-transfusion.

Les deux autres enfants avaient un régime normal. L'un d'eux était traité par les enzymes pancréatiques.

c) *État clinique.*

Les œdèmes étaient apparus d'une manière insidieuse, à l'exception de l'anasarque fœto-placentaire présent à la naissance. Il existait une forte hypoprotéinémie et une hémodilution. Par ailleurs, le bilan humoral était normal.

d) *Choix du diurétique.*

La furosémide a été utilisée dans la fibrose kystique du pancréas et dans un œdème de carence. Les quatre autres enfants ont été traités par le MK 595. Nous n'avons pas répété, ni augmenté les doses habituelles.

D. SURVEILLANCE

1. Période témoin.

L'effet obtenu à la suite de la thérapeutique diurétique a été comparé aux données de la période témoin. Cette prépériode précédant immédiatement le traitement, s'étendait d'habitude sur 24 heures, à l'exception de sept urgences où elle a été réduite à 6 heures.

2. Controles.

a) *Cliniques.*

Nous avons suivi régulièrement les modifications du syndrome œdémateux, des signes fonctionnels respiratoires, cardiaques, neurologiques et l'évolution de la courbe de poids.

b) *Dosages urinaires.*

Nous avons prélevé et analysé les urines pendant la période témoin. Après traitement diurétique, nous avons recueilli des volumes urinaires fractionnés sur deux périodes de 6 heures chacune, puis au cours des 12 heures suivantes. La somme de ces trois prélèvements nous donnait le total de la première journée. Nous avons continué la collecte sur 24 heures pendant trois à huit jours. Chaque fois que la diurèse était très abondante, nous avons prélevé les urines toutes les heures au cours de la première période de 6 heures.

c) *Dosages sanguins.*

Chez les nourrissons et les enfants, nous avons contrôlé l'état du milieu intérieur avant l'administration des drogues, les trois jours suivants et, enfin, après une dizaine de jours.

Nous avons limité ces examens, chez le nouveau-né et le prématuré, à un contrôle avant et après diurétique.

CHAPITRE III

RÉSULTATS

Le traitement par les diurétiques constitue une thérapeutique uniquement symptomatique. Il ne peut agir que sur le syndrome œdémateux qui accompagne un état morbide. Très souvent, la diminution de l'hyperhydratation entraîne une amélioration de l'ensemble du tableau clinique, mais ce n'est point là une règle absolue.

Nous sommes donc obligés de choisir un ensemble de critères en fonction desquels nous apprécierons la réponse au traitement diurétique. Nous avons retenu :

1. L'amendement de la rétention hydrique.
2. La diminution de la courbe de poids.
3. L'augmentation de la diurèse.
4. La disparition des signes d'hémodilution.

En conséquence, nous considérons donc comme « succès », toute évolution clinique et biologique qui va dans le sens des critères définis précédemment, sans entraîner obligatoirement, bien entendu, une guérison de la maladie causale.

Compte tenu de ces éléments, nous constatons sur 71 enfants traités, 64 succès et seulement 7 échecs (tabl. VI).

A. RÉSULTATS CLINIQUES

1. Généralités.

Les succès de la thérapeutique diurétique se caractérisent par une diminution importante des œdèmes et une chute pondérale survenant dans les 24 premières heures. En général, cette évolution s'accompagne d'une amélioration des autres signes cliniques.

Par contre, en cas d'échec, le syndrome de rétention hydrique persiste et la courbe de poids continue à augmenter.

Diagnostic	Nombre de cas	Succès	Echecs
I. Affections cardio-vasculaires	25	22	3
II. Maladies rénales	10	6	4
III. Oedèmes et souffrance néonatale	30	30	0
IV. Oedèmes de carence	6	6	0
Total	71	64	7

TABLEAU VI. *Résultats d'ensemble.*

2. Résultats suivant l'étiologie.

a) *Affections cardio-vasculaires.*

Dans le cadre des 25 enfants étudiés, chez lesquels la digitaline n'avait pas amélioré suffisamment l'état d'hyperhydratation, l'administration de la furosémide et de l'acide éthacrynique nous a donné 22 succès et 3 échecs.

— *22 succès :*

Les œdèmes périphériques volumineux associés à un gros foie congestionné ont évolué favorablement sous l'effet des diurétiques administrés chez 13 insuffisances cardiaques globales.

Les signes de stase ont été améliorés d'une manière spectaculaire chez quatre enfants présentant un œdème pulmonaire subaigu. Nous avons préféré à la saignée, d'abord discutée, l'injection de la furosémide par voie intraveineuse. Deux heures plus tard déjà, ces malades respiraient plus librement et prenaient mieux leur biberon. A l'auscultation des poumons, les râles bulleux fins disparaissaient et le cliché du thorax pratiqué le lendemain ne montrait plus de stase pulmonaire.

Dans cinq insuffisances cardiaques droites isolées, les œdèmes périphériques palpables et l'hépatomégalie ont régressé en l'espace de six à dix heures.

La diminution du syndrome d'hyperhydratation s'est accompagnée généralement d'une amélioration sur le plan cardio-vasculaire. En effet, l'aspect physique de ces enfants est alors devenu meilleur, le rythme cardiaque est revenu à la normale, la tension artérielle a atteint des valeurs plus physiologiques et, à la radiographie thoracique, l'ombre cardiaque a diminué de volume.

La chute pondérale, au cours de la première journée, a été en moyenne de 5 % par rapport au poids de la période témoin. Chez un enfant qui pesait 9,7 kg, nous avons même enregistré une diminution de 800 grammes.

— *3 échecs :*

La furosémide et le MK 595, administrés à doses croissantes, n'ont pas influencé les œdèmes de trois nouveau-nés porteurs de malformations cardiaques congénitales, incompatibles avec une survie prolongée.

Ces enfants sont décédés 48 heures après la naissance. Dans chaque cas, le taux de la créatinine sanguine a été supérieur à 50 mg/l ; l'examen autopsique a montré des reins fortement congestionnés et présentant des lésions hémorragiques qui ont laissé présumer des troubles de la perfusion rénale. La courbe de poids est toujours restée rigoureusement stationnaire.

b) *Maladies rénales.*

Cette série comporte le plus grand nombre d'échecs. Nous en comptons quatre sur dix enfants traités.

— *6 succès :*

Quatre anasarques, liées à un syndrome néphrotique, ont été améliorées considérablement dès la première journée. L'infiltration cutanée, l'ascite et l'épanchement pleural se sont amendés d'une manière spectaculaire.

Les œdèmes de deux autres néphroses ont légèrement diminué au cours des premières 24 heures et ont complètement régressé au bout d'une semaine seulement.

Là encore, parallèlement à la régression de l'hyperhydratation, l'état général a été amélioré, les douleurs abdominales, liées à l'ascite et les troubles respiratoires secondaires à l'épanchement pleural, ont disparu complètement. Signalons que les principaux signes biologiques du syndrome néphrotique n'ont pas été modifiés.

Après 24 heures, le poids corporel a diminué en moyenne de 5 % par rapport à sa valeur initiale.

— *4 échecs :*

Les œdèmes n'ont pas été modifiés après administration du MK 595 et de la furosémide chez deux enfants présentant un syndrome néphrotique pur traité par la prednisone. La spirolactone, par contre, donnée à raison de 15 mg/kg/jour, a eu un effet sur la diurèse et sur la rétention hydro-saline.

L'état d'hyperhydratation a persisté au cours d'un coma urémique dont l'évolution devait être fatale en l'espace de quinze jours.

L'infiltration œdémateuse, associée à une glomérulo-néphrite subaiguë, n'a pas été influencée par le MK 595, et cette fillette devait décéder au bout de six mois.

Ajoutons encore que le taux de créatinine sanguine a été supérieur à 55 mg/l dans chacune de ces deux dernières observations. La courbe de poids a continué à augmenter malgré la thérapeutique déplétive.

c) *Œdèmes et souffrance néonatale.*

D'après nos critères de « succès » définis plus haut, nous ne constatons pas d'échecs dans ce groupe de trente enfants.

— *30 succès :*

Dans chacune des observations, les œdèmes périphériques palpables ont diminué au cours de la première journée après traitement. Chez trois enfants, l'amélioration complète ne survint qu'après répétition des doses de départ.

La souffrance néonatale et les œdèmes ont régressé simultanément dans vingt cas étudiés. D'abord abolis, les réflexes archaïques ont réapparu : en premier lieu le réflexe de Moro, puis celui de la préhension et, enfin, le réflexe de succion. Dans les meilleurs cas, les gémissements et les troubles respiratoires ont nettement diminué et les bruits du cœur, auparavant assourdis, redevinrent bien frappés.

Par contre, dans dix autres observations, comprenant cinq nouveau-nés et cinq prématurés, les œdèmes ont diminué, mais la souffrance néonatale a persisté pour ne disparaître que bien plus tardivement.

La chute pondérale a été en moyenne de 7 % au cours des 24 premières heures.

d) *Œdèmes de carence.*

L'importance considérable des œdèmes a motivé, entre autres thérapeutiques, l'indication des diurétiques, et nous avons obtenu chaque fois une réponse positive.

— *6 succès :*

L'infiltration œdémateuse diffuse et la courbe de poids ont rapidement diminué chez tous les enfants traités.

L'anasarque fœto-placentaire a été nettement améliorée, mais l'enfant décéda à l'âge de trois jours.

3. Effets secondaires.

L'absorption de l'acide éthacrynique per os, n'a jamais entraîné de vomissements, ni de troubles du transit digestif dans nos observations.

L'injection intra-veineuse de furosémide a toujours été bien tolérée.

Nous n'avons pas constaté de manifestations allergiques.

B. RÉSULTATS BIOLOGIQUES

1. Généralités.

Nous avons défini, comme critères biologiques de succès, l'augmentation de la diurèse et la diminution des signes d'hémodilution.

a) *Variations de la diurèse.*

Pour interpréter les résultats chez des sujets d'âges très différents, il est nécessaire de choisir un système de référence. Chez des sujets hyperhydratés, le poids est un mauvais critère, raison pour laquelle nous avons donné la préférence à l'unité de surface cutanée (Nomogramme de Du Bois). Les éliminations urinaires ont donc été exprimées par mètre carré de surface et par 24 heures ; nous avons représenté les valeurs moyennes[1] de nos 71 observations dans le tableau VII.

Le volume des urines passe de 350 à 1 680 ml/m² au cours de la première journée, après traitement. En moyenne, la diurèse augmente cinq fois par rapport à sa valeur initiale et dans les cas extrêmes, elle passe de 210 à 2 400 ml/m²/24 h, pour revenir les jours suivants à des chiffres supérieurs à ceux de la période test.

L'élimination d'eau s'accompagne d'une forte excrétion chloruro-sodée qui augmente environ sept fois après traitement. La quantité de chlore, initialement de 19 meq, atteint 140 meq/m²/24 h., alors que la natriurie passe de 3 à 126/m²/24h. La variation de la kaliurie est bien plus discrète et ne fait que doubler par rapport à la période témoin pour revenir ensuite aux valeurs de départ. Il n'y a pas de modification significative de l'élimination du phosphore et de l'urée. La calciurie, par contre, augmente de 0,5 à 3 meq/m²/24 h.

Le pH urinaire a tendance à devenir acide en passant de 6,1 à 5,2 (moyenne de 42 observations) et n'est pas modifié dans les autres cas. L'ammoniaque et l'acidité titrable augmentent légèrement, mais le taux des bicarbonates reste inchangé.

b) *Évolution de l'hémodilution.*

Les signes d'hémodilution de la période témoin s'amendent dès le premier jour dans les cas heureux. En moyenne, l'hématocrite augmente de 15 %, la protéinémie de 15 % et l'urée sanguine de 20 % avec des valeurs extrêmes allant de 0,42 à 0,60 g/l (tabl. VII).

Dans la prépériode, l'osmolarité sanguine recherchée chez 65 de nos 71 enfants avait été trouvée dans les limites physiologiques chez dix sujets. Elle était accrue dans 20 observations (supérieure à 315 mosm/l) et diminuée dans les 35 autres (inférieure à 290 mosm/l). Elle est régulièrement revenue à la normale après l'administration de nos diurétiques (tabl. VIII).

1. Écart-type calculé d'après la formule : $s = \sqrt{\frac{\Sigma (x-\bar{x})^2}{n-1}}$

Moyenne 71 observations	Avant traitement	24 premières heures après traitement
Volume urinaire (ml/m^2/24 h)	350 (±80)	1680 (±300)
Chlore (meq/m^2/24 h)	19 (±4)	140 (±40)
Sodium "	13 (±4)	126 (±35)
Potassium "	12 (±4)	22 (±4)
Phosphore "	16 (±3)	28 (±4)
Calcium "	0,5 (±0,1)	3 (±0,5)
Urée (g/m^2/24 h)	3,5 (±1)	5,6 (±2)

TABLEAU VII. *Variations de la diurèse.*

Examens sanguins	Avant traitement	Après traitement MK595 (2mg/kg)		
	Jour témoin	1er jour	2è jour	3è jour
Hématocrite	42 %	49 %	43 %	42 %
Urée (g/l)	0,42	0,60	0,40	0,32
Chlore (meq/l)	112	103	103	108
Sodium "	148	140	140	142
Potassium "	5,3	5,1	4,1	4,8
Osmolarité (mosm/l)	320	308	304	302
pH	7,25	7,33	7,30	7,31
Réserve alcaline (meq/l)	15	22	22	23

TABLEAU VIII. *Examens sanguins de contrôle (nouveau-né âgé de dix jours).*

2. Étude de quelques paramètres.

a) *Résultats suivant l'étiologie.*

Nous nous sommes demandés si l'importance et la qualité de la réponse diurétique étaient influencées par la cause du syndrome œdémateux. En fait, l'étude comparative montre qu'il n'y a pas de différence importante entre les quatre étiologies considérées. Les résultats de chacun de ces groupes sont superposables à ceux obtenus pour l'ensemble des 71 enfants. Quelques points particuliers méritent d'être signalés :

— *Affections cardio-vasculaires* (tabl. IX).

L'excrétion du sodium urinaire pendant les premières 24 heures après traitement, est en moyenne dix fois plus importante que celle de la période témoin. L'élimination du chlore n'est que six fois plus élevée dans les mêmes conditions. Enfin, les urines émises contiennent douze fois plus de calcium qu'au départ.

Résultats / Etiologie	Volume urinaire (ml/m²/24h)	Cl	Na	K	P	Ca	Urée (g/m²/24h)
		(meq/m²/24h)					
Affections cardio-vasculaires (moyenne de 25 cas)	avant : 357	24	14	15	14	0,5	3
	après : 1720	150	135	33	40	6	7

Tableau IX. *Résultats dans les affections cardio-vasculaires.*

— *Affections rénales* (tabl. X).

Dans cette série, nous recueillons les volumes urinaires les plus faibles, ce qui s'explique partiellement par le nombre élevé des échecs.

Résultats / Etiologie	Volume urinaire (ml/m²/24h)	Cl	Na	K	P	Ca	Urée (g/m²/24h)
		(meq/m²/24h)					
Maladies rénales (Moyenne de 10 cas)	avant : 200	10	11	16	11	0,4	5
	après : 832	75	85	23	22	1,5	7

Tableau X. *Résultats dans les maladies rénales.*

— *Œdèmes et souffrance néonatale* (tabl. XI).

Nous notons ici les variations les plus importantes de la natriurie qui augmente en moyenne de quatorze fois, alors que la kaliurie ne fait que doubler par rapport aux valeurs témoins.

Résultats / Etiologie	Volume urinaire (ml/m²/24h)	Cl	Na	K	P	Ca	Urée
		(meq/m²/24h)					(g/m²/24h)
Oedèmes et souffrance néonatale (moyenne de 30 cas)	avant : 384	15	9	7	16	0,4	4
	après : 1740	138	125	14	20	2,1	5

Tableau XI. *Résultats dans les œdèmes associés à une souffrance néonatale.*

— *Œdèmes de carence* (tabl. XII).

L'élimination du chlore et du sodium par les urines est d'emblée assez élevée. Elle n'augmente que quatre fois par rapport aux chiffres de la période test.

Résultats / Etiologie	Volume urinaire (ml/m²/24h)	Cl	Na	K	P	Ca	Urée
		(meq/m²/24h)					(g/m²/24h)
Oedèmes de carence (moyenne de 6 cas	avant : 400	42	38	13	32	1	1
	après : 1689	173	160	20	32	3	3

Tableau XII. *Résultats dans les œdèmes de carence.*

b) *Résultats suivant l'âge.*

A priori, la réponse aux diurétiques pourrait être influencée par l'âge de l'enfant. Nous distinguons quatre catégories (tabl. XIII) : 20 prématurés dont le poids est compris entre 900 et 2 300 grammes, 22 nouveau-nés (leur poids varie entre 2,8 et 4 kg), 19 nourrissons (âge compris entre deux et douze mois) et 10 enfants âgés de deux à quatorze ans. Nous représentons les éliminations urinaires avant traitement diurétique et dans les 24 heures suivantes.

Nous ne constatons pas de différence significative sur le plan quantitatif ou qualitatif. L'augmentation du volume urinaire est du même ordre de grandeur

Résultats / Age	Volume urinaire (ml/m²/24h)	Cl	Na	K	P	Ca	Urée
		(meq/m²/24h)					(g/m²/24h)
Prématurés (moyenne de 20 cas)	Avant : 340	9	9	6	9	0,4	2
	Après : 1400	130	114	15	30	3,0	3
Nouveau-nés (moyenne de 22 cas)	Avant : 370	21	20	12	16	0,7	4
	Après : 1750	170	155	22	25	3,0	5
Nourrissons (moyenne de 19 cas)	Avant : 360	20	10	19	20	0,9	6
	Après : 1600	138	109	30	35	4,0	7
Enfants (moyenne de 10 cas)	Avant : 340	26	19	20	15	0,4	5
	Après : 1500	135	129	30	32	5,0	8

TABLEAU XIII. *Résultats suivant l'âge.*

pour les quatre groupes étudiés. L'excrétion des électrolytes et de l'urée varie dans le même sens et avec la même importance, quel que soit l'âge considéré. Cela fut particulièrement impressionnant dans le cas d'un prématuré de 900 grammes chez lequel la réponse diurétique fut identique à celle d'un grand enfant.

c) *Résultats suivant le diurétique utilisé.*

Nous ne constatons pas de différence significative en comparant (tabl. XIV) les résultats obtenus avec la furosémide injectée par voie intraveineuse (moyenne de 20 cas) et avec l'acide éthacrynique administré per os (moyenne de 51 cas).

Sous l'effet de ces deux médications, le volume urinaire augmente environ cinq fois. La *chlorurie* et la *natriurie* sont sept à huit fois plus élevées après traitement. Le *potassium*, par contre, ne fait que doubler par rapport à la journée témoin. Les variations de l'élimination du phosphore et de l'urée sont superposables.

La *calciurie* semble s'élever d'une manière plus importante avec la furosémide qu'avec le MK 595. Mais les quantités excrétées au cours de la première journée sont encore dans les limites de la normale.

Résultats / Diurétique	Volume urinaire ($ml/m^2/24h$)	Cl	Na	K	P	Ca	Urée ($g/m^2/24h$)
		($meq/m^2/24h$)					
Furosémide IV (moyenne de 20 cas)	avant : 410	27	19	10	16	0,4	1,5
	après : 2070	210	162	19	24	4,0	3,0
MK 595 per os (moyenne de 51 cas)	avant : 356	18	12	13	16	0,7	4,0
	après : 1560	125	105	25	31	2,0	7,8

Tableau XIV. *Résultats suivant le diurétique utilisé.*

d) *Résultats suivant la posologie.*

En règle générale, nous administrons nos deux médications à raison d'une dose unique de 2mg/kg. Nous avons modifié cette posologie dans deux circonstances. Tout d'abord, nous avons répété les doses initiales dans sept observations (2 communications inter-ventriculaires, 1 hypertension pulmonaire, 1 insuffisance mitrale et 3 nouveau-nés) où l'état clinique n'était pas assez rapidement

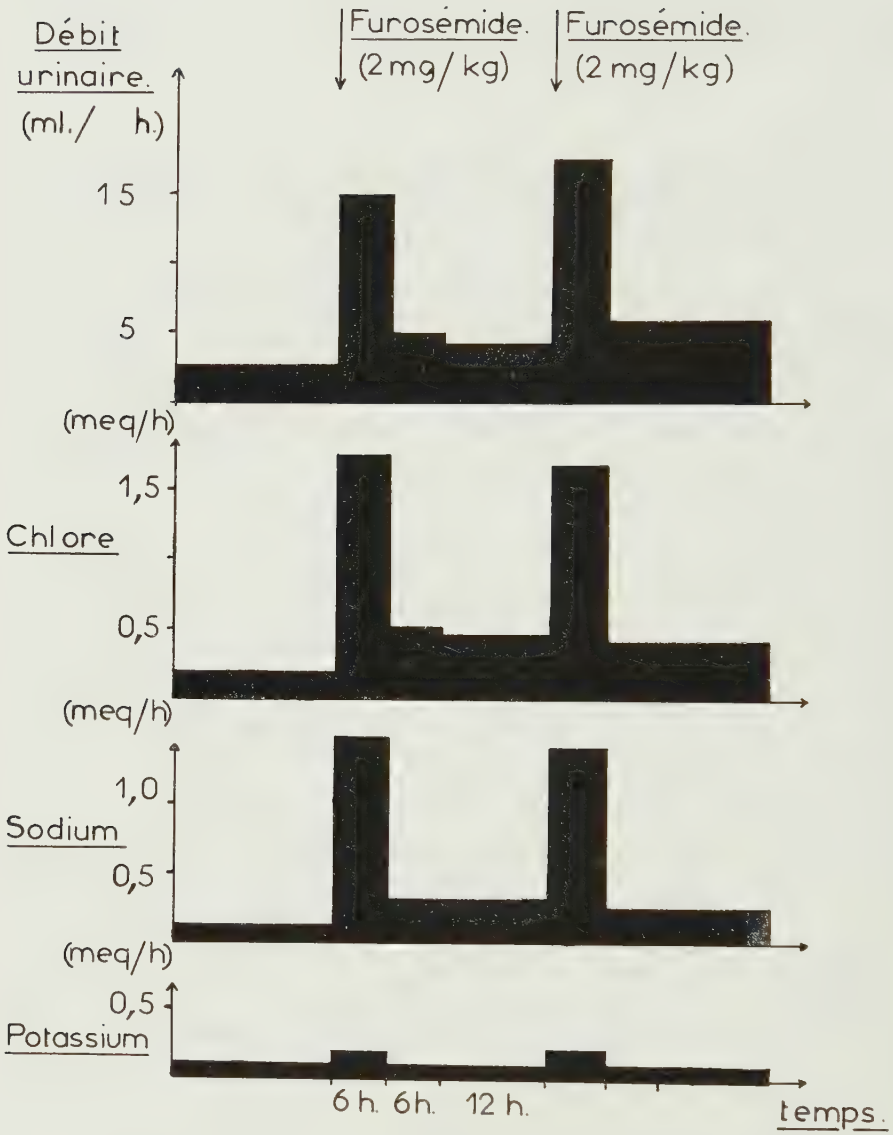


FIG. 6. *Répétition des doses de furosémide au bout de vingt-quatre heures (nouveau-né âgé de trois jours).*

amélioré. Enfin, à la suite d'échecs thérapeutiques, nous avons progressivement augmenté la posologie de 2 à 5 mg/kg (7 cas).

— *Répétition des doses initiales.*

Nous avons répété, déjà au bout de quatre heures, les doses habituelles de furosémide et d'acide éthacrynique. La réponse diurétique après répétition de la thérapeutique fut superposable à celle obtenue initialement.

Dans cinq autres observations, les mêmes doses ont été administrées à nouveau au bout de 24 heures. L'effet sur la diurèse fut identique à celui du jour précédent (fig. 6). L'augmentation du débit urinaire, la variation de la chlorurie, de la natriurie et de la kaliurie ont été du même ordre de grandeur le premier et le deuxième jour.

— *Augmentation des doses initiales.*

Nous avons augmenté les doses d'acide éthacrynique chez un nouveau-né porteur d'un truncus arteriosus, mais sans succès thérapeutique.

Les œdèmes survenus au cours d'une néphrite avec syndrome néphrotique et d'une glomérulo-néphrite subaiguë n'ont pas été améliorés après administration de doses croissantes de MK 595 (2 à 5 mg/kg).

Nous avons alors injecté par voie intra-veineuse de la furosémide, en passant successivement de 2 à 5 mg/kg. Là encore, le traitement s'est soldé par un échec.

3. Effets secondaires.

Nous avons surveillé l'apparition d'éventuels effets secondaires à la thérapeutique déplétive. Pour ce faire, nous avons effectué des examens sanguins et urinaires répétés.

a) *Sang.*

La *kaliémie* reste d'abord stationnaire (tabl. VIII), diminue au maximum de 1,2 meq/l après 48 heures, puis revient à la normale dès le troisième jour. *La chlorémie* et *la natrémie* diminuent en moyenne de 8 % au cours de la première journée, sans atteindre des valeurs critiques.

Le *pH* et la *réserve alcaline* ont tendance à augmenter, en moyenne de 3 meq/l après traitement, puis tout rentre dans l'ordre.

La *glycémie* et la *calcémie* pratiquées systématiquement, l'*uricémie* déterminée chez dix enfants seulement, restent à des taux constants.

L'*hémogramme* et le nombre des *plaquettes*, contrôlés à intervalles réguliers (en moyenne quatre contrôles par observation), ne sont pas modifiés par la thérapeutique diurétique.

b) *Urines.*

La concentration du *potassium* urinaire diminue toujours après traitement. Mais par suite de la diurèse abondante, la kaliurie augmente légèrement pendant une journée et revient ensuite aux chiffres de départ.

Le *calcium* urinaire est fortement augmenté, tout en restant à la limite supérieure de l'excrétion normale.

4. Mécanisme d'action.

Après avoir donné les résultats d'ensemble sur 24 heures, il nous a paru intéressant d'étudier la rapidité et la durée d'action de ces deux diurétiques. Pour ce faire, nous avons recueilli les urines toutes les heures pendant 6 heures, dans quinze observations où la diurèse a été particulièrement abondante. Dans tous les autres cas, nous rappelons que la collecte des urines a été effectuée sur deux périodes de 6 heures chacune, puis sur une période de 12 heures.

a) *Échantillons urinaires recueillis toutes les heures.*

Dès la première heure, le débit urinaire est maximum. Il augmente en moyenne de vingt fois par rapport à la période témoin, et passe dans les cas extrêmes de 5 à 250 ml/h (fig. 7). Il reste encore assez élevé au cours des soixante minutes suivantes, puis diminue nettement pendant les quatre dernières heures.

Dans chacune de ces quinze observations, les urines sont déjà émises dix minutes après administration de la furosémide ou de l'acide éthacrynique. Cela nous a paru d'autant plus précoce que le recueil s'est effectué sans sondage vésical.

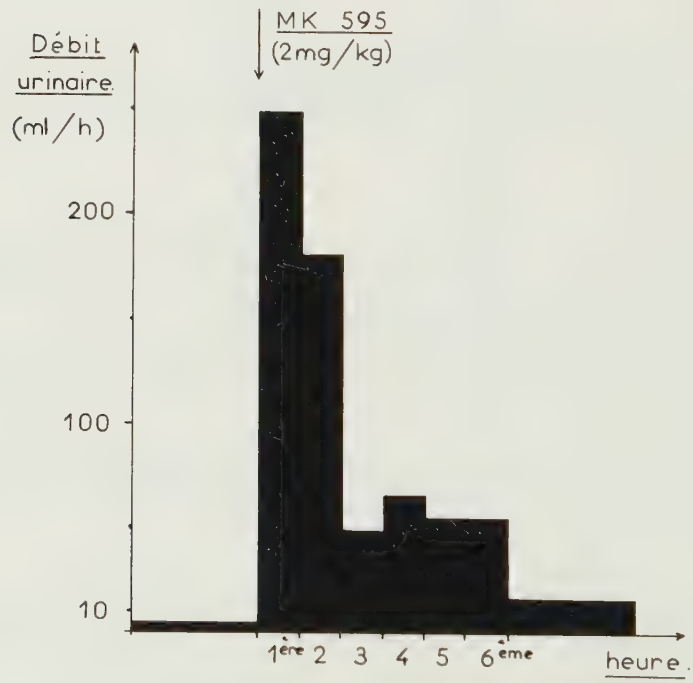


Fig. 7. *Débit urinaire étudié heure par heure chez une fille âgée de seize mois.*

b) *Échantillons urinaires recueillis toutes les six heures.*

L'augmentation de l'excrétion d'une substance par les urines peut s'expliquer par les fluctuations du volume urinaire, mais aussi par des modifications de la concentration du produit. Nous étudions successivement les variations des quantités de substances éliminées, puis celles de leur concentration.

— *Quantités éliminées.*

Le débit urinaire des six premières heures après traitement, est environ neuf fois plus élevé que celui de la période période témoin (tabl. XV). Par la suite, il reste légèrement supérieur aux valeurs de départ. La chlorurie et la natriurie augmentent plus de vingt fois pendant les six premières heures, diminuent au cours de la période suivante, passent par un minimum après douze heures, puis remontent à des taux supérieurs à ceux de la phase initiale. La quantité de potassium éliminée dans les urines est environ trois fois plus importante après la thérapeutique déplétive, et cette augmentation persiste pendant six heures. Les variations de l'élimination du phosphore et de l'urée ne sont pas significatives. La calciurie par contre est vingt fois plus importante après administration des diurétiques et revient ensuite aux chiffres de départ.

Valeurs moyennes des 71 observations	Avant traitement	6 premières heures après traitement	6 heures suivantes
Débit urinaire ($ml/m^2/h$)	15	132	19
Chlore ($meq/m^2/h$)	0,8	16,4	1,6
Sodium "	0,54	14,4	1,1
Potassium "	0,50	1,3	0,6
Phosphore "	0,66	1,6	0,67
Calcium "	0,02	0,4	0,04
Urée ($g/m^2/h$)	0,14	0,5	0,12

TABLEAU XV. *Étude de la diurèse par périodes de six heures, après traitement (moyenne de 71 cas).*

Sur la figure 8, nous représentons graphiquement les variations du débit urinaire en fonction du temps. Après injection de furosémide, l'effet diurétique persiste pendant six heures. La densité urinaire élevée au début, diminue toujours après traitement.

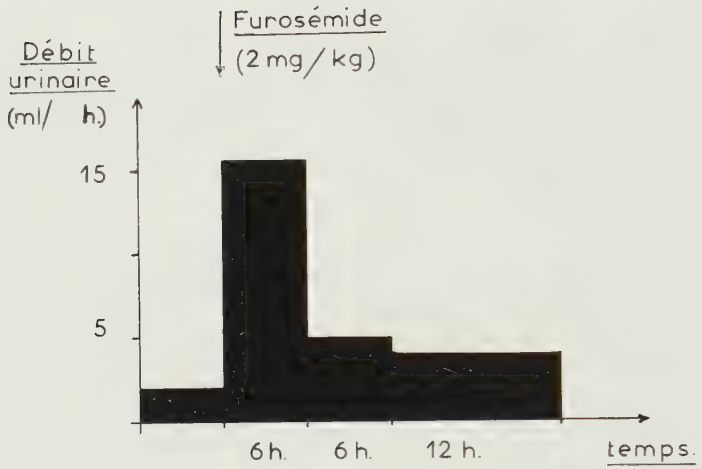


FIG. 8. *Variations du débit urinaire après furosémide (nouveau-né âgé de quatre jours).*

— *Évolution des concentrations.*

En moyenne, la concentration du chlore et du sodium urinaire (tabl. XVI) augmente deux à trois fois pendant les premières heures après administration de la drogue. La concentration du potassium, par contre, diminue régulièrement d'environ trois fois. Il en est de même pour le phosphore et l'urée. La concentration urinaire du calcium augmente légèrement.

Concentration (moy. de 71 cas)	Avant traitement	6 premières heures après traitement	6 heures suivantes
Chlore (meq/l)	36	107	35
Sodium "	36	92	32
Potassium "	29	10	11
Phosphore "	30	9	25
Calcium "	1,5	2,5	1,8
Urée (g/l)	12	5	10

TABLEAU XVI. *Les concentrations urinaires avant et après traitement (moyenne de 71 observations).*

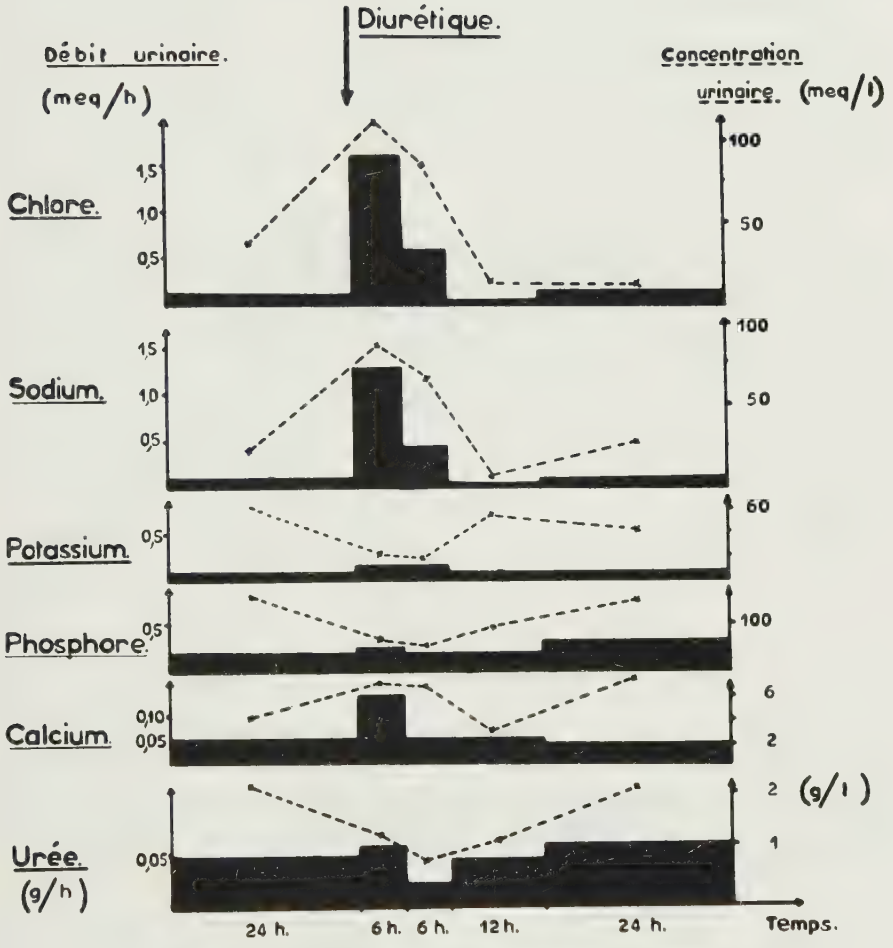


FIG. 9. *Variations des quantités éliminées et des concentrations (nouveau-né âgé de quatre jours).*

Pour illustrer ces chiffres, nous représentons sur un graphique, les résultats obtenus dans l'observation d'un nouveau-né âgé de quatre jours (fig. 9). L'augmentation de l'excrétion du chlore et du sodium dans les urines s'accompagne d'une ascension de leur concentration. La quantité de potassium éliminée augmente légèrement après l'injection de la furosémide, mais sa concentration urinaire diminue fortement.

c) *Épreuves fonctionnelles.*

Dans le but de localiser le lieu d'action de la furosémide et du MK 595, nous avons étudié les clearances rénales et les rapports Na/K et U/P.

— *Clearances rénales.*

Les clearances de l'urée et de la créatinine augmentent respectivement de 40 à 75 ml/mn/1,73 et de 37 à 80 ml/mn/1,73 au cours des six premières heures (tabl. XVII : moyenne de 71 cas), et diminuent nettement pendant la période suivante. En général, les clearances très abaissées (inférieures à 10 ml/mn/1,73) ne sont pas modifiées par les diurétiques utilisés. Pourtant, avec la furosémide, nous constatons une augmentation de la clearance de la créatinine, de 8 à 41 ml/mn/1,73 chez un nourrisson présentant une insuffisance cardiaque gauche isolée.

La clearance osmolaire augmente toujours et varie en moyenne de 0,16 à 0,81 ml/mn (tabl. XVII). Dans un cas particulier, elle passa même de 0,5 à 3,4 ml/mn.

Clearance (moyenne de 71 cas)	Avant traitement	6 premières heures après traitement
$C_{urée}$ (ml/min)	40 (± 15)	75 (± 20)
$C_{créatinine}$ (ml/min)	37 (± 18)	80 (± 24)
C_{osm} (ml/min)	0,16 (± 0,07)	0,81 (± 0,10)

Tableau XVII. *Évolution de la clearance de l'urée, de la créatinine et osmolaire pendant les six premières heures après traitement (moyenne de 71 cas).*

La clearance de l'eau libre a toujours tendance à diminuer.

— $T_D\ H_2O$: les urines sont hypo-osmolaires par rapport au plasma dans 31 observations et la clearance de l'eau libre s'exprime en valeurs positives (fig. 10). Elle diminue très légèrement dès les premières heures.

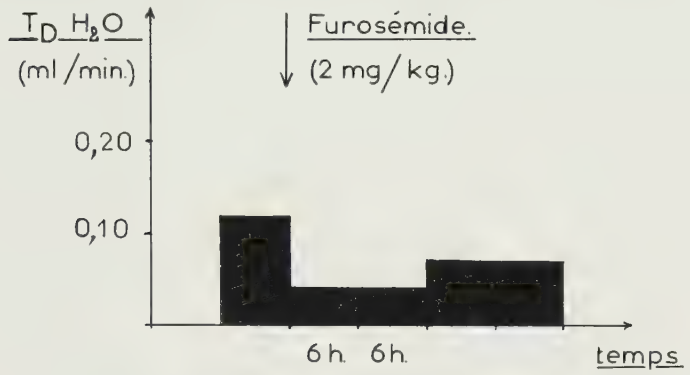


FIG. *10. Évolution de la clearance de l'eau libre ($T_D\ H_2O$) chez un nouveau-né âgé de douze jours.*

— $T_C\ H_2O$: l'osmolarité des urines est supérieure à celle du plasma dans 40 observations et la clearance de l'eau libre s'exprime alors en chiffres négatifs. Elle a toujours tendance à s'annuler après le traitement déplétif (fig. 11).

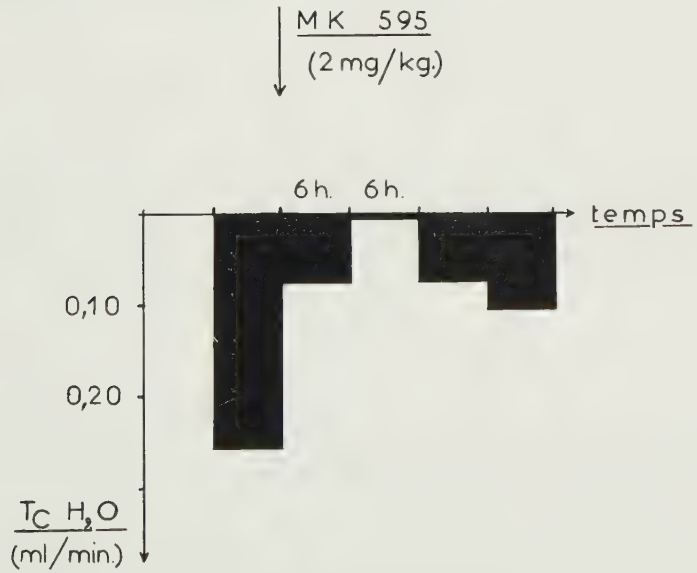


FIG. *11. Évolution de la clearance de l'eau libre ($T_C\ H_2O$) chez un enfant âgé de quinze jours.*

— *Rapports Na/K et U/P.*

Le rapport du sodium sur le potassium urinaire (Na/K) passe en moyenne de 1,2 à 8 (tabl. XVIII). Chez un nouveau-né œdémateux, il augmente même de 1,6 à 18. Dans douze observations, ce rapport est inférieur à l'unité. Il est très abaissé dans deux syndromes néphrotiques avec œdèmes, traités sans succès par les diurétiques. On peut suspecter un hyperaldostéronisme, confirmé par le dosage de l'aldostérone et par le test thérapeutique (traitement par la spironolactone).

Le rapport de l'osmolarité urinaire sur l'osmolarité plasmatique (U/P) évolue toujours vers 1, quel que soit le chiffre de départ (tabl. XVIII).

— *Dans 40 cas*, U/P passe de 1,8 à 1,0 au cours des six premières heures après traitement.

— *Dans 31 cas*, U/P augmente de 0,6 à 0,9 pendant la même période.

En somme, sous l'effet des diurétiques utilisés, le rein tend à éliminer un ultra-filtrat plasmatique.

Rapport	Avant traitement	6 premières heures après traitement
$\frac{Na}{K}$ urinaire (71 cas)	1,2	8
$\frac{U}{P}$ (40 cas)	1,8	1,0
$\frac{U}{P}$ (31 cas)	0,6	0,9

Tableau XVIII.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Dans les conditions de traitement précédemment analysées, et d'après nos critères de « succès », la furosémide et le MK 595 donnent chez l'enfant des résultats très satisfaisants.

Ces notions appellent un certain nombre de commentaires portant :

— d'une part sur la réponse clinique obtenue;

— et d'autre part sur le mécanisme d'action de ces deux diurétiques

A partir de ces données, nous envisagerons finalement les principales indications de cette thérapeutique en Pédiatrie.

A. CLINIQUE

1. Propriétés communes aux deux diurétiques.

De formule chimique très différente, les produits utilisés s'apparentent cependant par quelques propriétés de base qui leur sont communes. Parmi elles, nous distinguerons l'efficacité thérapeutique, la rapidité et la durée d'action, et l'absence des effets secondaires.

a) *Efficacité.*

— 90 % *de « succès ».*

Nous constatons, d'après nos critères, 90 % de succès sur l'ensemble des enfants traités. Dans les heures qui suivent l'administration médicamenteuse, la diurèse augmente considérablement, atteignant des chiffres nettement supérieurs à ceux que nous avons relevés dans la littérature (51, 52, 259, 282) et à ceux que nous avons l'habitude de trouver. L'état d'hyperhydratation et les œdèmes périphériques en particulier s'amendent dans la journée. Les signes d'hémodilution disparaissent assez rapidement. L'importance de la diminution de la courbe pondérale est directement liée à l'abondance de la diurèse, les

apports liquidiens étant bien entendu identiques d'un jour à l'autre. La chute du poids corporel est un critère, apparemment facile à interpréter, à condition toutefois de prendre la précaution de peser correctement les enfants, le matin et à jeûn. Chez les nouveau-nés et les prématurés, âgés de quelques jours, il existe une intrication entre la chute pondérale dite « physiologique » et celle qui traduit l'effet diurétique. Dans ce dernier groupe, par conséquent, les chiffres bruts doivent être amendés.

Parallèlement à la diminution du syndrome de rétention hydro-saline, nous constatons une amélioration de l'ensemble de l'état clinique dans plus de deux tiers des cas. Elle est très sensible dans les défaillances cardio-vasculaires. Même s'il est difficile de faire la part de l'effet de la digitaline et de celui du diurétique, il faut rappeler que les symptômes cliniques se sont améliorés à la suite du traitement déplétif.

Par ailleurs, chez le nouveau-né et le prématuré œdémateux nous retenons la rapide diminution des signes neurologiques qu'on peut mettre sur le compte de l'amendement d'un œdème cérébral. L'état d'hyperhydratation et la souffrance néonatale semblent liés l'un à l'autre, mais il est difficile de savoir lequel des deux est primitif. Sans entrer dans la discussion de ce problème fort controversé, disons simplement que nous avons l'impression de rompre, avec le traitement diurétique, un « cercle vicieux ». Certes, quelques enfants ne sont pas améliorés sur le plan neurologique, mais ils sont tous suspects de lésions cérébrales plus graves. De toute façon, il sera intéressant de suivre le devenir de ces deux séries d'enfants.

— *Rôle de l'âge des enfants.*

La réponse diurétique obtenue est du même type, quel que soit l'âge des enfants. Nous insisterons tout particulièrement sur l'efficacité de la médication dans la période néonatale.

Il est bien connu que le nouveau-né élimine difficilement une surcharge de liquide (213, 215, 216, 257, 258, 282). Reimold signale que la furosémide n'agit pas dans l'œdème néonatal et attribue cet échec à un manque de maturation fonctionnelle du système tubulaire (263).

Nous n'avons pas constaté ce même phénomène chez les nouveau-nés et les prématurés étudiés. Bien au contraire, nous avons observé, avec la furosémide et l'acide éthacrynique, un effet diurétique tout à fait spectaculaire (286, 357). Les résultats rapportés à l'unité de surface corporelle sont superposables à ceux du grand enfant et à ceux de l'adulte. L'importance et la qualité de la réponse obtenue sont telles, que nous avons tendance à penser que d'autres facteurs qu'une hypothétique « immaturité rénale » aient pu jouer.

— *10 % d'échecs.*

L'inefficacité des drogues employées, dans 10 % des cas, s'explique partiellement, du moins, par la gravité des affections traitées. Dans ces conditions, les échecs du traitement diurétique doivent être attribués à l'altération, primitive et trop profonde, du fonctionnement rénal.

Il peut alors s'agir d'un défaut de perfusion rénale comme il semble que ce fut le cas dans trois observations de cardiopathie congénitale à évolution fatale.

Dans deux insuffisances rénales terminales, nous avons noté, à l'autopsie, d'importantes lésions du parenchyme rénal. Enfin, l'administration de la furosémide et du MK 595, peut aussi se solder par un échec en présence d'un hyperaldostéronisme prononcé, caractérisé par l'inversion du rapport sodium/potassium urinaire et l'aldostéronurie élevée.

b) *Rapidité et durée d'action.*

Le recueil des urines, par échantillons fractionnés heure par heure, montre que l'augmentation de la diurèse débute quelques minutes déjà après l'administration médicamenteuse. L'effet est donc particulièrement rapide et d'autant plus impressionnant que la collecte des urines est effectuée sans cathétérisme vésical et que le MK 595 est donné par voie buccale. Cette action brutale peut donc être utilisée en urgence, et avant tout dans les œdèmes pulmonaires subaigus. L'efficacité des deux diurétiques étudiés est telle que l'abandon de la saignée se justifie le plus souvent. Nous la réservons maintenant à quelques cas exceptionnels.

La durée totale d'action des deux drogues est brève et s'étend en moyenne sur six heures. L'effet sur le débit urinaire est maximal au cours des deux premières heures, reste encore relativement élevé pendant les quatre heures suivantes et s'épuise par la suite. Nous n'observons jamais une action retardée, au-delà de cette période. Ces données nous permettent de souligner la grande maniabilité des médications utilisées. En conséquence, pour répartir leur effet sur 24 heures, il faut fractionner la dose totale en trois prises journalières. Reste à savoir si les doses répétitives sont efficaces.

A vingt-quatre heures d'intervalle, l'administration des drogues employées, entraîne une réponse diurétique du même type. Au bout de quatre heures déjà, les doses médicamenteuses sont encore efficaces. Ces résultats s'opposent à ceux de Reimold, selon lequel une deuxième administration de furosémide n'agirait au plus tôt qu'après huit heures ; car, dans l'intervalle, l'organisme serait réfractaire au médicament. Nous pensons, au contraire, que l'action de la furosémide et du MK 595 est répétitive, au bout de quelques heures déjà, à condition que la masse liquidienne mobilisable soit encore assez abondante.

c) *Effets secondaires.*

Nous entendons par là, les effets cliniques et biologiques néfastes qui peuvent survenir au décours du traitement.

— *Cliniques.*

Alors que de nombreux auteurs signalent des vomissements, des troubles du transit et des manifestations allergiques (13, 48, 137, 307, 351), nous avons toujours observé, dans les conditions thérapeutiques choisies par nous, une tolérance parfaite.

— *Biologiques.*

La perte de potassium par les urines est peu importante. L'hypokaliémie, l'hyponatrémie et l'hypochlorémie ont une évolution spontanément favorable. La tendance à l'hémoconcentration et à l'alcalose ne s'accompagne jamais de complications graves.

Avec les doses employées, nous ne constatons pas d'effets secondaires. Mais il n'est pas exclu qu'un traitement de longue durée puisse entraîner des effets cliniques et biologiques néfastes. Nous pensons, avec Meriel et d'autres auteurs, que ce n'est pas le produit à lui seul, mais la conduite thérapeutique qui est responsable d'une éventuelle perte potassique urinaire importante.

2. Étude comparative.

a) *Furosémide et acide éthacrynique.*

La comparaison de ces deux médications est d'autant plus délicate que l'une est injectée par voie intra-veineuse et l'autre est donnée per os. On s'attend, a priori, à trouver une réponse variable pour les deux produits de formule chimique différente. En fait, ils entraînent les mêmes résultats cliniques et biologiques.

La furosémide, par voie intra-veineuse, est indiquée dans les états d'urgence et lorsque existent des troubles digestifs associés. L'administration, per os, du MK 595 est intéressante chez l'enfant dans la mesure où l'on évite une ponction veineuse. Dans ces deux cas, le traitement est efficace, quels que soient au départ, le pH et l'osmolarité du plasma.

Par contre, chacun de ces deux diurétiques semble être inefficace en présence d'un hyperaldostéronisme intense.

b) *Furosémide, MK 595 et les principaux diurétiques.*

Les produits utilisés ont un effet semblable à celui des organo-mercuriels, dont l'impact se fait préférentiellement sur le tube proximal (54, 70, 196, 285). Mais la réponse obtenue avec la furosémide et le MK 595 est nettement plus importante sur le plan quantitatif et qualitatif. De plus, elle survient, quelles que soient les conditions de pH du milieu intérieur, alors que les diurétiques mercuriels n'agissent plus en alcalose.

Les drogues employées entraînent une kaliurie bien plus discrète que celle, obtenue avec les thiaziniques dont le point d'impact est tubulaire proximal et distal (4, 42, 70, 96, 102). Enfin, l'effet diurétique est bien plus intense. Nous ne constatons pas de troubles du métabolisme des glucides, contrairement à certains produits comme l'hydrochlorothiazide qui donnent fréquemment une hyperglycémie (116).

La furosémide et l'acide éthacrynique n'influencent pas le taux des bicarbonates urinaires, ce qui les oppose aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, comme l'acétazolamide (279).

Nos deux médicaments n'agissent pas en présence d'un hyperaldostéronisme, contrairement à la spironolactone (145, 266, 288). On comprend alors qu'en associant un inhibiteur de l'aldostérone à la furosémide ou à l'acide éthacrynique, on obtienne une thérapeutique diurétique très efficace, en particulier dans les états œdémateux réfractaires.

B. MÉCANISME D'ACTION

La confrontation des données établies, avec celles de la littérature, permet de se faire une idée sur le mécanisme d'action de la furosémide et du MK 595.

1. Diurèse chloruro-sodée.

Le volume urinaire, après traitement, est fortement augmenté et correspond à un ultra-filtrat plasmatique. Par rapport à la période témoin, l'élimination chloruro-sodée dans les urines est très importante ; les variations constatées sont du même ordre de grandeur que celles indiquées par Stahl, Reville ou Vorburger chez l'adulte (267, 308, 349). L'augmentation des quantités de chlore et de sodium éliminées s'explique non seulement par l'accroissement du volume urinaire, mais encore par une augmentation de la concentration urinaire de ces électrolytes. Cette dernière est due à un phénomène actif d'inhibition de la réabsorption du sodium.

La diurèse chloruro-sodée s'accompagne d'une faible excrétion potassique. La concentration urinaire du potassium diminue toujours, mais son élimination augmente légèrement à cause de la forte diurèse. Le faible retentissement sur la kaliurie confère à ces deux diurétiques une qualité essentielle et explique le rapport sodium/potassium urinaire favorable. En règle générale, la chlorurie est égale à la somme de la natriurie et de la kaliurie. Exceptionnellement, nous constatons, avec d'autres auteurs (6, 7, 47, 49, 125, 232, 267), une élimination urinaire de chlore nettement supérieure à la somme du sodium et du potassium.

Les résultats obtenus laissent supposer que le capital chloruro-sodé va diminuer et entraîner une fuite d'eau équivalente, osmotiquement liée. Le mécanisme d'action intime peut intéresser différents points d'impact que nous passerons rapidement en revue.

2. Flux sanguin rénal.

Harvey, Malvin, Vorburger ont montré chez le chien, l'augmentation passagère de l'irrigation rénale après injection de furosémide (349). Elle correspond assez bien à l'accroissement de la clearance du PAH, notée parallèlement par les mêmes auteurs.

Cette augmentation, si elle est réelle, permet de comprendre l'accroissement éventuel de la filtration glomérulaire.

3. Glomérule.

L'influence de ces diurétiques sur la filtration glomérulaire est diversement commentée dans la littérature.

Nous trouvons des chiffres de clearance de l'urée et de la créatinine, nettement plus élevés après traitement. Mais nous savons avec quelle prudence ces résultats doivent être interprétés, car il est bien établi que la clearance glomérulaire varie avec le débit urinaire (15, 259, 265). Nous pensons, néanmoins,

qu'il n'y a pas lieu de sous-estimer l'action sur le glomérule de ces deux produits, et tout particulièrement de la furosémide.

Nous sommes persuadés que la méthode de détermination de la clearance sans prélèvements d'urines que nous avons mise au point chez le chien, et que nous avons brièvement analysée dans un précédent chapitre, pourra rendre d'intéressants services dans l'étude des variations de la filtration glomérulaire.

4. Tubule rénal.

a) *Tube proximal.*

L'action sur le tube proximal est suspectée et défendue par certains auteurs, rejetée par d'autres (47, 145, 266, 288).

b) *Tube distal.*

L'absence d'un effet sur l'acidification, la faible kaliurie, permettent de penser que nos deux produits n'ont pas d'action tubulaire distale très prononcée (41, 279).

c) *Anse de HENLE.*

Compte tenu du phénomène de contre-courant, décrit par Kuhn, Hargitay et Wirz (361, 362), nous pouvons dire que l'augmentation de la concentration du sodium et du chlore urinaire, associée à une diminution simultanée de la clearance de l'eau libre positive et négative, est un argument en faveur d'une action sur la branche ascendante de l'anse de Henle. A ce niveau, la furosémide et le MK 595 produisent une inhibition de la réabsorption du sodium. Ces conclusions confirment les résultats trouvés chez l'adulte et au cours de l'expérimentation animale (6, 8, 9, 31, 47, 82, 296).

5. Résultat global.

La furosémide et l'acide éthacrynique ont plusieurs points d'impact, avec un effet prédominant sur la réabsorption du sodium et du chlore au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle. Ce lieu d'action, comparé aux diurétiques connus jusque-là, est nouveau. En ce sens, nous pouvons dire avec Legrain, que ces produits complètent « un vide » laissé par les autres thérapeutiques déplétives.

Ce mécanisme d'action nouveau permet ainsi de comprendre pourquoi nos deux médicaments sont actifs là où les diurétiques classiques sont demeurés sans effets.

C. INDICATIONS

En somme, la réponse diurétique obtenue avec la furosémide et le MK 595, est caractérisée par son importance, sa rapidité et sa brève durée d'action. L'amélioration de l'hyperhydratation est rapide, quel que soit l'âge de l'enfant et l'étiologie de la maladie causale.

Ces données laissent supposer des indications très larges pour les deux substances. Le traitement diurétique, à visée uniquement symptomatique, est indiqué dans toutes les rétentions hydrosalines, sauf celles qui sont liées à un hyperaldostéronisme grave.

— *Œdèmes d'origine rénale.*
L'indication est justifiée si l'atteinte rénale n'est pas encore trop intense.

— *Œdèmes de carence.*
Le traitement est institué dans les œdèmes très volumineux, constituant une gêne mécanique.

— *Œdèmes d'origine cardio-vasculaire.*
Les œdèmes liés à des défaillances cardio-vasculaires sont des indications majeures de ce traitement déplétif. Il est utilisé dans les urgences, comme l'œdème pulmonaire subaigu, la défaillance cardiaque droite aiguë et dans les insuffisances congestives chroniques.

— *Œdèmes de la période néonatale.*
L'administration de ces diurétiques est indiquée chez le nouveau-né, surtout s'il existe des symptômes de souffrance associés, sans signes nets d'hémorragie cérébro-méningée.

IV

CONCLUSIONS

1. Dans le cadre d'une étude des diurétiques chez l'enfant, nous avons administré, à raison de 2 mg/kg en une dose unique, la furosémide par voie intra-veineuse et l'acide éthacrynique per os, à des sujets d'âges très différents.

2. La surveillance de ce traitement a été assurée par un recueil soigneux des urines, sans cathétérisme vésical, et des examens sanguins répétés utilisant surtout des microdosages. Ces différentes données permettent de se faire une idée du mécanisme d'action des deux produits utilisés.

3. Les résultats sont très satisfaisants dans l'ensemble, avec 90 % de succès, et se caractérisent par une augmentation de la diurèse, un amendement de l'hyperhydratation, une chute pondérale et une diminution de l'hémodilution.

4. Nos commentaires portent :

— Sur la clinique, remarquant avant tout l'efficacité, la rapidité d'action, la durée d'action et la grande maniabilité de la furosémide et de l'acide éthacrynique.

— Sur le mécanisme d'action nouveau, prédominant sur la branche ascendante de l'anse de Henle.

5. Les notions établies et l'absence d'effets secondaires néfastes, laissent entrevoir de multiples indications thérapeutiques, parmi lesquelles nous insisterons surtout sur les œdèmes d'origine cardio-vasculaire et les œdèmes de la période néonatale associés à des signes de souffrance, qui nous donnent les succès les plus spectaculaires.

6. L'étude biologique de ces deux drogues chez l'enfant, nous a amené à nous intéresser aux épreuves permettant de déterminer les clearances rénales sans recueil d'urines. Nous rapportons dans le détail la technique personnelle à laquelle nous avons abouti. Elle nous a donné entière satisfaction et nous la croyons appelée à rendre de grands services en Pédiatrie.

Vu
Strasbourg, le 7.2.1968
Le Président de thèse
Signature : R. Sacrez

Vu et approuvé
Strasbourg, le 7.2.1968
Le Doyen de la Faculté de médecine
Signature : J. Clavert

BIBLIOGRAPHIE

NOTE : *Le nombre de publications ayant trait au traitement par les diurétiques est très important. Nous avons volontairement limité la bibliographie aux articles effectivement consultés pour ce travail.*

1. ALBEAUX-FERNET M., ROMANI J. — Les limites du traitement des cirrhoses par les diurétiques (salidiurétiques et antialdostérones).
   Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 114, 1277, 1964.

2. ALBERTY J. — Le rein dans la détresse néo-natale.
   Thèse, Bordeaux, 1966.

3. AMBROSOLI S., ANDEUCCI V., BARONIO G., CARRARA G., FERIOLI V., PECCHINI F., PRATI G., SCARPIONI L. — Ricerche cliniche sull'attività diuretica del Furosemide.
   Min. Nefrol., 11, 56, 1964.

4. ARNOLD E. — Étude clinique et métabolique d'un nouveau diurétique : la Chlorothiazide.
   Praxis, 51, 1229, 1958.

5. ARNOLD O. — Therapy of essential hypertension.
   Deutsch. Med. Wschr., 90, 36, 1965.

6. BAER J., JONES C., MICHAELSON J., RUSSO H., BEYER K. — Effect of ethacrynic acid on urine concentration.
   Fed. Proc., 23, 438, 1964.

7. BAER J., RUSSO H., MICHAELSON J., BEYER K. — A new class of diuretic-saluretic agents, the alpha-beta-unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids.
   Pharmacologist, 4, 158, 1962.

8. BAER J., LEIDY H., REYTAR A., JONES C. — Ethacrynic acid. Excretion and distribution in the dog.
   Pharmacologist, 5, 267, 1963.

9. BAER J., MICHAELSON J., RUSSO H., BEYER K. — 2, 3-Dichloro-4- (2-methylenebutyryl)-phenoxyacetic acid, a novel and potent diuretic-saluretic agent.
   Fed. Proc., 22, 598, 1963.

10. BAER J., MICHAELSON J., MCKINSTRY D., BEYER K. — A new class of diuretic-saluretic agents, the alpha-beta-unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids.
    Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 115, 87, 1964.

11. BARBOUR B., HILL J., BARBOUR A. — Effects of ethacrynic acid on the kidney.
    Circ., 32, 45, 1965.

12. BARJON P., PELISSIER J. — Le traitement des syndromes hydropigènes par l'acide éthacrynique.
    Sem. Hôp. Paris, 2, 95, 1967.

13. BARJON P., PELISSIER J. — Posologie, indications et effets secondaires de l'acide éthacrynique.
    J. Urol. et Néphrol., 72, 591, 1966.

14. BARKER S., ELKINTON J., CLARK J. — Studies of the renal excretion of Mg in man.
    J. Clin Invest., 38, 1733, 1959.

15. BARNETT H. — Renal physiology in infants and children. Method for estimation of glomerular filtration rate. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 44*, 654, 1940.

16. Barnett H., Robertson D. — Treatment of resistant oedema with new diuretics: ethacrynic acid and fursemide.
Med. J. of Australia, 25, 531, 1965.

17. Barsocchini L., Smith D. — Épreuve à la PSP chez le nouveau-né.
J. of Urol., 91, 195, 1964.

18. Barta L., Hernadi A. — Capacité de réabsorption d'eau du système tubulaire chez le nouveau-né et l'enfant.
Am. J. Dis. Child., 79, 467, 1950.

19. Bencomo L. — Expérimentation clinique d'un nouveau diurétique : le Furosémide.
Curr. Ther. Res., 7, 339, 1965.

20. Berger E., Farber S., Earle D. — Comparaison of the constant infusion and urine collection techniques for the measurement of renal function.
J. Clin. Invest., 27, 710, 1948.

21. Bergstrom J., Hultman M., Josephson L. — Untersuchungen eines neuen Diureticums (Fursemid) an gesunden Versuchspersonen und einer kleinen Anzahl von Patienten mit Kreislaufinsuffizienz.
Svenska Laekartidningen, 61, 2226, 1964.

22. Berkhin E. — Methods for the study of diuretic drugs.
Farmakol. Toksik, 27, 501, 1964.

23. Berman L., Ebrahimi A. — Studies on Furosemide in renal disease.
J. of New Drugs, 4, 220, 1964.

24. Berman L. — Experiences with furosemide in renal disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 118, 333, 1965.

25. Bernard R., Maestraggi P., Casteret P. — L'acétazolamide, facteur déclenchant de la diurèse dans la néphrose lipoïdique.
Pédiatrie, 45, 92, 1957.

26. Bernard R., Maestraggi P., Casteret P. — L'acétazolamide, facteur déclenchant de la diurèse dans la néphrose lipoïdique.
Arch. franç. Péd., 14, 552, 1957.

27. Bernstein L., Grossman A. — Action diurétique du mannitol dans l'œdème néphrotique.
J. Lab. Clin. Med., 59, 309, 1962.

28. Bertolotti E. — A propos d'une nouvelle épreuve fonctionnelle rénale.
Minerva ped., 14, 163, 1962.

29. Bertolotti E., Quazza G. — Étude de la fonction rénale, en particulier par le test de la pénicilline dans les néphropathies.
Minerva ped., 17, 520, 1965.

30. Bertrand A., Janbon F., Callis A., Milane J. — Utilisation des diurétiques au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë des broncho-pneumopathies chroniques.
Presse Med., 76, 105, 1968.

31. Beyer K., Baer J., Michaelson J., Russo H. — Renotropic Characteristics of ethacrynic acid: A phenoxyacetic saluretic-diuretic agent.
J. Pharmacol., Exper. Therap., 147, 1, 1965.

32. Blainley J. — Estimation of the glomerular filtration rate. *J. Clin. Path., 18*, 511, 1965.

33. Boissier J., Simon P., Lwoff J., Breteau M. — Action d'un sulfamide diurétique (Clopamide) chez le rat.
Thérapie, 20, 393, 1965.

34. Boivin P., Fauvert R. — Essais cliniques d'un nouveau salidiurétique, le Furosémide, dans le traitement des ascites cirrhotiques.
Gaz. méd., suppl., 72, 3, 1965.

35. Bonsnes R. — On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffé's reaction.
J. Biol. Chem., 158, 581, 1945.

36. Bourke E. — Clinical trial of a new diuretic: ethacrynic acid.
J. Irish. Med. Ass., 56, 1, 1965.

37. Brest A., Onesti G., Ramirez O., Heider C., Moyer J. — MK-595 : diuretic assay and renal functional response.
Circulation, 28, 694, 1963.

38. Brun C., Hilden T., Raaschou F. — On the excretion of PAH acid through the kidneys.
Acta Med. Scand., 127, 471, 1947.

39. Brunelli A., Rizzo A., Zanetti P. — La clearance de la créatinine endogène chez les enfants âgés de moins de un an (épreuve rénale).
Minerva ped., 13, 432, 1961.

40. Bruni R., Massimo L. — Considérations sur l'utilité pratique des épreuves de la fonction rénale.
Minerva ped., 11, 1177, 1959.

41. Buchborn E., Anastasakis S. — Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus von Furosemid auf distalen Nephron des Menschen.
Klin. Wrschr., 42, 1127, 1964.

42. Burgh G .,White H. — L'emploi de chlorothiazide dans le syndrome néphrotique.
Arch. of Int. Med., 103, 369, 1959.

43. Cafruby E. — Diuretics in clinical practice.
Postgraduate Medicine, 35, 246, 1964.

44. Calcagno P., Rubin M., Bruck E. — Le débit plasmatique rénal effectif et la fraction filtrée déterminée par l'étude de l'élimination du PAH et le cathétérisme de la veine rénale.
Am. J. Dis. Child., 100, 576, 1960.

45. Cali G. — Study of the electrolyte balance of the blood and of the urinary Na-K ratio in heart disease patients with a toxic state caused by prolonged treatment with thiazide diuretics.
Boll. Soc. Ital. Cardiol., 9, 344, 1964.

46. Campanacci D., Bonomini V., Zucchelli P. — L'emploi du triamtérène dans les syndromes néphrotiques.
Minerva med., 54, 3035, 1963.

47. Cannon P., Heinemann H., Stason W., Laragh J. — Ethacrynic acid. Effectiveness and mode of diuretic action in man.
Circulation, 31, 5, 1965.

48. Cannon P., Heinemann H., Albert M., Laragh J., Winters R. — « Contraction » alkalosis following diuresis induced by ethacrynic acid in edematous subjects.
Fed. Proc., 23, 306, 1964.

49. Cannon P., Ames R., Laragh J. — Methylenebutyryl phenoxyacetic acid. Novel and potent natriuretic and diuretic agent.
J.A.M.A., 185, 854, 1963.

50. Chapman A. — La régulation de l'équilibre acide-base.
Feuill. Prat., 2, 487, 1967.

51. Chaptal J., Jean R., Guillaumot R., Morel G. — Étude statistique chez l'enfant normal à différents âges.
Arch. franç. Péd., 20, 905, 1963.

52. Chaptal J. — Étude des variations physiologiques de l'élimination rénale au cours du nycthémère chez l'enfant normal.
Pathol. Biol., 14, 533, 1966.

53. Chasis H., Redish J., Goldring W., Ranges H., Smith H. — The use of sodium p. amino-hippurate for the functionnal evaluation of the human kidney. *J. Clin. Invest., 24*, 583, 1945.

54. Chassagne P. — Les diurétiques chez l'enfant. *Thérapie, 14*, 474, 1959.

55. Chassagne P. — Thérapeutique du nourrisson. *E. M. C. Pédiatrie*, 4150 A 30, 1960.

56. Chassagne P. — La médication diurétique. *Rev. Prat., 8*, 3819, 1958.

57. Chiche P., Witchitz S., Ribadeau-Dumas J. — Traitements diurétiques actuels et insuffisance cardiaque réfractaire. *Presse Méd., 75*, 1105, 1967.

58. Cipolloni C., Paci A. — Les épreuves fonctionnelles rénales chez le nourrisson avec considération particulière des clearances du thiosulfate de sodium et du P.A.H. *Minerva ped., 6*, 696, 1954.

59. Cohen B. — Nouveaux produits salurétiques dans le traitement de l'hypertension. *Médecine et Hygiène, 19*, 210, 1961.

60. Conway J., Leonetti G. — Hypotensive effect of ethacrynic acid. *Circulation, 31*, 661, 1965.

61. Conway E. — Dosage de l'ammoniaque. *Biochem. J., 27*, 430, 1933.

62. Cort J., McCance R. — The renal response of puppies to an acidosis. *J. Physiol., 124*, 358, 1954.

63. Coumel C. — Contribution à l'étude des spirolactones dans le syndrome néphrotique de l'enfant. *Thèse Paris*, 1961.

64. Crawford J., Mac Gillivray M. — Diurétiques modernes. Mécanismes d'action et considérations pharmacologiques. *J. of Ped., 62*, 413, 1963.

65. Cutler R., Glatte H. — Simultaneous measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow with 57 Co-cyanocobalamin and 125I-Hippuran. *J. of Lab. Clin. Med., 65*, 1041, 1965.

66. Dabaj E., Menges J., Pritchard W. — Détermination du flux sanguin rénal par l'injection unique d'Hippuran I 131 chez l'homme. Comparaison avec la technique standard de clearance. *Amer. Heart J., 71*, 79, 1966.

67. Daley D., Evans B. — Diuretic action of ethacrynic acid in congestive heart failure. *Brit. Med. J., 2*, 1169, 1963.

68. Dehaen P. — Therapeutic Research in Review. *Med. Science, 15*, 23, 1964.

69. Deniker H. — Chimie des diurétiques (tableau, dénominations communes, spécialités). *Schweiz. Apotheker Zrg., 99*, 857, 1961.

70. De Stevens G. *Diuretics*, 1 vol. Academic Press Ed. New York, 1963.

71. Dietel V., Polster H. — La clearance indirecte au moyen de la détermination du temps de demi-absorption de l'inuline et de l'acide p-amino-hippurique. *Mschr. Kinderh., 106*, 197, 1958.

72. Di Toro R. — Quelques aspects de la fonction rénale du nouveau-né. *Pédiatria, 69*, 892, 1961.

73. Djiam P., Garard P., Murisasco A. — Un nouveau diurétique, le Furosémide. *Gaz. Med., supplt., 72*, 10, 1965.

74. Dobson R., Abele D. — The effect of a corticosteroid and a diuretic on the structure of the sweat gland. *J. Invest. Dermat., 39*, 157, 1962.

75. Dollery C., Parry E., Young D. — Diuretic and hypotensive properties of ethacrynic acid. *Lancet, 1*, 947, 1964.

76. Dost F. — Gedankliche und methodische Betrachtungen zum Clearance-Verfahren. *Monatsch. Kinderheilk., 106*, 147, 1958.

77. Dost F., Goetze T. — Der Test mit p. Aminohippursäure als Nierenfunktionsprobe beim Kind. *Monatsch. Kinderheilk., 102*, 219, 1954.

78. Dubois J. — Nomogramme. *Arch. Intern. Med., 17*, 863, 1916.

79. Dugdale A., Edkins E. — Rapport urée/créatinine urinaire chez les enfants en bonne santé et les malnutris. *Lancet, 7342*, 1062, 1964.

80. Duggan D., Noll R. — Effects of ethacrynic acid and cardiac glycosides upon a membrane adenosinetriphosphatase of renal cortex. *Arch. of Biochem. Biophys., 109*, 388, 1965.

81. Earle D., Berliner R. — A simplified clinical procedure for measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 62*, 2, 1946.

82. Earley L., Friedler R. — Renal tubular effects of ethacrynic acid. *J. Clin Invest., 43*, 1495, 1964.

83. Edelmann C., Barnett H., Troupkou V. — Les mécanismes de concentration rénale chez le nouveau-né. Effet des protéines du régime et de la teneur en eau. Rôle de l'urée et capacité de réaction à l'hormone antidiurétique. *J. Clin. Invest., 39*, 1062, 1960.

84. Essigke G., Heuchel G. — Le temps de demi-absorption de PAH (Nephrotest) en temps qu'épreuve fonctionnelle du rein chez l'enfant et l'adulte avec considération spéciale de la méthode du sang capillaire. *Zschr. Kinderh., 77*, 271, 1955.

85. Etteldorf J., Clayton G., Tuttle A., Houck C. — Études sur la fonction rénale en pédiatrie. Influence du sulfate de magnésium sur l'hémodynamique rénale chez les enfants normaux. *Am. J. Dis. Child., 83*, 301, 1952.

86. Falbriard A., Zender R. — Mesure de la fonction glomérulaire par la décroissance plasmatique d'une substance analogue à l'insuline (polyfructosan S). *Nephron, 1*, 277, 1964.

87. Falbriard A., Zender R. — L'exploration fonctionnelle du rein en clinique courante. *Schweiz. Med. Wschr., 96*, 85, 1966.

88. Fanconi G. — Physiologie du néphron. *Monatschr. Kinderheilk., 106*, 145, 1958.

89. Farel H., Fritel D., Milliez P. — Étude clinique d'un nouveau diurétique : l'acide éthacrynique (M K 595). *Sem. Hôp., Sem. Therm., 41*, 91, 1965.

90. Fine S., Levy R. — Ethacrynic acid in acute pulmonary edema. *New Engl. J. of Med., 9*, 583, 1965.

91. Finkelstein N., Aliminosa L., Smith H. — Renal clearance of hippuric acid and pyridone derivatives in dog.
Am. J. Physiol., 133, 276, 1941.

92. Fisher M. — Ethacrynic acid in diabetes with edema.
Clin. Res., 12, 252, 1964.

93. Fitz A., Kirkendall W., Wilson W., Kioschos J. — Clinical pharmacological effects of ethacrynic acid.
Circulation, 30, 76, 1964.

94. Fleischer W., Frohlich E. — Der pädiatrische Patient.
In Elektrolyt-Kompendium, 1 vol., Schwabe Verlag Stuttgart, 331, 1960.

95. Foltz E. — Preliminary clinical observations with an aryloxyacetic acid diuretic.
Fed. Proc., 22, 598, 1963.

96. Ford R. – Études comparées des nouveaux diurétiques
Ann. New York Acad. Sci., 88, 809, 1960.

97. Ford R. — Clinical pharmacologic investigation of methyclothiazide, a new oral diuretic ; comparative clinical effects of hydrochlorothiazide and methyclothiazide.
Current Therap. Res., 2, 422, 1960.

98. Forrester F. — Furosemide and bendrofluazide in healthy subjects.
Lancet, 1, 409, 1965.

99. Friederiszick F. — Praktische Ergebnisse der Clearance-Untersuchungen.
Monatschr. Kinderheilk., 106, 149, 1958.

100. Fritz E. — Therapeutique diurétique intensifiée à l'aide de perfusions veineuses dans l'intoxication aiguë par des somnifères.
Münchner med. Wschr., 43, 2124, 1965.

101. Fuisz R., Lauler D., Cohen P. — Hyponatrémie provoquée par les diurétiques.
Amer. J. Med., 33, 783, 1962.

102. Funck-Brentano J., Josso F. — Action du chlorothiazide dans le traitement du syndrome néphrotique avec et sans insuffisance rénale.
J. Urologie, 66, 158, 1960.

103. Funck-Brentano J., Valile G., Masson M., Vantelon J., Jungers P., Leski M. — Nouvelle méthode de mesure des clearances rénales sans prélèvement d'urine.
In Actuol. néphrol. Hôpital Necker, 1 vol., Flammarion Ed. Paris, 1966.

104. Gargano N. — Importance of the state of sodium retention and glomerulo-tubular interactions in evaluation of the diuretic activity of furosemide.
Clin. Ther., 31, 544, 1964.

105. Gatti R., Cambiano C. — Test au chlorure d'ammonium en pédiatrie (exploration de la fonction rénale).
Minerva ped., 17, 972, 1965.

106. Gaunt R. — Pharmacologie comparée des nouveaux diurétiques. *Chemotherapia, 1*, 238, 1960.

107. Gayer R. — Die Ausscheidung von Fursemid durch die Niere des Hundes.
Med. Welt, 20, 1155, 1964.

108. Geisert J., Fontaine J.-L., Mack G., Wuyts J.-L., Foucher G. — Clearance de l'Hippuran sans recueil d'urines.
Communication à la *Soc. Biol.*, janvier 1968.

109. Geisert J., Sacrez R., Willard D., Paira M., Fontaine J.-L., Mack G. — Clearances rénales sans recueil d'urine. Simplification introduite par la perfusion continue.
Communication à la *Soc. Franç. Péd. Paris*, novembre 1967.

110. Giard P. — Bioclinical study of a salidiuretic : clopamide.
J. Sci. Med. Lille, 82, 649, 1964.

111. Gibbs A. — Lasix in the Elderly.
Brit. Med. J., 5421, 1395, 1964.

112. Gilbert-Dreyfus F., Sebaoun J., Delzant G. — La place des salurétiques dans le traitement des obésités.
Médecine et Hygiène, 505, 443, 1961.

113. Gilgenkrantz J. — A new antidiuretic : clopamide (50 cas).
Ann. Med. Nancy, 3, 1478, 1964.

114. Gladtke E. — Modifications du volume liquidien extra-cellulaire chez l'enfant traité par Fursémide.
Zschr. Kinderh., 93, 236, 1965.

115. Grollman A. — Diuretics.
Amer. J. Nurs., 65, 84, 1965.

116. Grossi F. — 2 important side-effects of saluretic drugs: hyperuricemic and hyperglycemic syndromes.
Clin. Ther., 26, 464, 1963.

117. Gofstein N. — L'emploi des nouveaux diurétiques en cardiologie.
Conf. de Cardiol., 12, 1, 1966.

118. Goldberg M., McCurdy D., Foltz E., Bluemle L. — Effects of ethacrynic acid (a new saluretic agent) on renal diluting and concentrating mechanisms : evidence for site of action in the loop of Henle.
J. Clin. Invest., 43, 201, 1964.

119. Goldring R., Heinemann H. — Respiratory adjustments in induced metabolic alkalosis.
Fed. Proc., 23, 308, 1964.

120. Gootman N., Gross J., Mensch A. — Thrombose de l'artère pulmonaire : complication du traitement par prednisolone et chlorothiazide chez deux malades néphrotiques.
Pediatrics, 34, 861, 1964.

121. Guilleman P. — Traitements des états d'hyperaldostéronisme. Indications thérapeutiques des spirolactones.
Rev. Prat., 13, 8, 1963.

122. Guilleman P. — Mode d'action comparée de différents diurétiques. Leurs indications respectives.
Rev. Prat., 14, 4059, 1964.

123. Gussin R., Cafruny E. — Effect of ethacrynic acid on uptake of mercury by renal cortical slices.
Fed. Proc., 23, 483, 1964.

124. Hagedorn C., Kaplan A., Hulet W. — Diuresis in nephrotic syndrome with ethacrynic acid.
Clin. Res., 12, 47, 1964.

125. Hajdu P., Haussler A. — Recherches sur le salidiurétique : la furosémide.
Arzneim. — Forsch., 14, 709, 1964.

126. Hanon F., Coquoin-Carnot M., Pignard P. — Étude physico-chimique de la première miction du nouveau-né normal.
Bull. Acad. nat. Méd., 139, 272, 1955.

127. Harnack G. (von), Eckart D. — Dosage suivant l'âge du diurétique furosémide.
Monatschr. Kinderh., 113, 524, 1965.

128. Harth O. — Ein neues inulinähnliches Polyfructosesaccharid.
Klin. Wschr., 41, 769, 1963.

129. Hartmann W. — L'anurie physiologique du nouveau-né.
Concours med., 86, 1505, 1964.

130. Haussler A., Hajdu P. — Untersuchungen mit dem Salidiureticum Furosemide. *Arzneim. — Forsch., 14*, 710, 1964.

131. Haussler A., Wicha P. — Untersuchungen mit dem Salidiureticum Furosemide. *Arzneim. — Forsch., 15*, 81, 1965.

132. Heidland A., Klutsch K., Suzuki F. — Hémodynamique rénale et élimination d'eau et d'électrolytes après administration de furosémide. *Arzneim. — Forsch., 14*, 713, 1964.

133. Heller H. — La fonction rénale chez les nouveau-nés. *J. of Physiol., 102*, 242, 1944.

134. Herbeuval R., Guerci O., Gurecki H. — Étude d'un nouveau diurétique : l'acide éthacrynique à propos de 50 observations. *Thérapie, 20*, 997, 1965.

135. Herrmann G. — Suspected refractory congestive heart failure. *Geriatrics, 18*, 578, 1963.

136. Herve P., Pressard P., Collet M., Dauphin G. — Étude clinique d'un nouveau diurétique : la Clopamide. *Progrès Méd., 93*, 145, 1965.

137. Hilton J., Kessler E. — Toxic reactions to ethacrynic acid, a new oral diuretic. *J. New Drugs, 4*, 93, 1964.

138. Hook J., Willamson H. — Effect of Furoseminde on renal medullary sodium gradient. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 118*, 372, 1965.

139. Hradcova L., Schuck O., Pacovsky V. — La clearance plasmatique de l'inuline. *Helvet. paed. Acta, 12*, 679, 1957.

140. Hutcheon D., Mehta D., Romano A. — Diuretic action of Furosemide. *Ann. Int. Med., 115*, 542, 1965.

141. Ikkos D., Strom L. — Comparaison entre la clearance à la créatinine endogène et celle à l'inuline. *Acta paed., 44*, 426, 1955.

142. Irons G., YI — Hong Kong, Ginn W., Orgain E. — Clinical experience with intravenous administration of ethacrynic acid. *J.A.M.A., 194*, 1348, 1965.

143. Jaffiol C., Mirouze J. — Étude d'un nouveau diurétique : le Lasilix. *Gaz. Med., supplt. 72*, 42, 1965.

144. James J. — Ethacrynic acid in edematous states in children. *J. of Ped., 71*, 881, 1967.

145. Jenny M., de Sousa R. — Propiétés et mode d'action de l'acide éthacrynique. *J. d'Urol. et Néphrol., 72*, 569, 1966.

146. Jeune M., Salle R., Pugeaut R., Bonnefoy S. — A propos d'une néphrose lipoïdique pure de l'enfant traitée par une spirolactone. *Lyon méd., 21*, 1179, 1961.

147. Johannsen L., Rodeck H. — Recherches sur le rythme de la diurèse chez l'enfant : différences horaires de la diurèse en cas de surcharge par l'épreuve hydrique à la thyroxine. *Zschr. Kinderh., 82*, 279, 1959.

148. Jones I., Dickens P. — Diabète par Lasilix. *Practitioner, 199*, 209, 1967.

149. Karetnix V., Eremeev V. — Technique de détermination du poids spécifique de l'urine des enfants. *Pediatria (Moscou), 9*, 35, 1964.

150. Karger W., Nagel W. — Wirkungsweise verschiedener Pharmaka auf ioncaktive Menbranen.
Tagg. deutsch. Ges. Physiol., Bad Nauheim, 1964.

151. Kayser D. — Clinical findings with a new oral diuretic ethacrynic acid.
Arzneim. — Forsch., 14, 949, 1964.

152. Kayser C.
Physiologie, 3 vol., Flammarion Ed., Paris, 1963.

153. Kempner W. — Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet.
Amer. J. Med., 4, 545, 1948.

154. Kerr D., Robson A. — Fursemide.
Practitioner, 194, 694, 1965.

155. Keuth U., Neumann A. — Les temps de demi-valeur et la clearance totale d'inuline et de PAH chez l'enfant.
Zschr. Kinderh., 81, 80, 1958.

156. Keyes J. — Diuretic therapy of congestive heart failure.
J. Michigan M. Soc., 59, 1674, 1960.

157. Kimbel K. — Eine mikromethode zur Bestimmung der p-amino-hippursäure aus dem capillarblut.
Klin. Wschr., 32, 566, 1954.

158. Kirsch F., Klotz B. — Essai en clinique d'un nouveau diurétique : le méthyclothiazide.
Le Progrès Médical, 13, 469, 1962.

159. Kleinfelder H. — Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit einem neuen Diuretikum.
Dtsch. med. Wschr., 88, 1695, 1963.

160. Klutsch K., Heidland A., Suzuki F. — Comparaison des modifications de la "free water clearance" après administration de furosemide, de polythiazide et d'hydrochlorothiazide.
Arzneim. — Forsch., 14, 720, 1964.

161. Klutsch K., Heidland A., Suzuki F. — Comparative changes in free water clearance after administration of hydrochlorothiazide, Polythiazide and Fursemide.
Atti Acc. Med. Lombarda Milano, 18, 1255, 1963.

162. Koecher P., Hansen H. — Exploration fonctionnelle du rein.
Arch. f. Kinderh., supplt. 29, 183, 1964.

163. Koecher P., Hansen H. — Détermination de la créatine et de la créatinine dans l'urine.
Arch. f. Kinderh., supplt. 29, 11, 1964.

164. Komorn R., Cafruny E. — Ethacrynic acid: diuretic property coupled to reaction with sulfhydryl groups of renal cells.
Science, 143, 133, 1964.

165. Konigstein R. — Use of furosemide (Lasix) in geriatrics. Contribution to the evaluation of the so-called diabetogenic effect of salidiuretics.
Wien. Klin. Wschr., 77, 93, 1965.

166. Kramer P. — Zur medikamentösen Regulierung des Wasserhaushaltes beim Hirnödem.
Med. Welt, 42, 2238, 1964.

167. Kruck F. — Osmotic clearances, electrolyte excretion and acid-base equilibrium under the influence of various diuretics.
Arzneim. — Forsch., 13, 673, 1963.

168. Labadie P. — Anse de Henlé, tubes collecteurs et gradient osmotique interstitiel du rein.
Rev. Prat., 24, 577, 1964.

169. Lagrue G. — Néphrologie en 1964.
Rev. Prat., 14, 2271, 1964.

170. Landes D., Sabo A., Conn R., Milam D., Green G. — Compartiment analysis of Hippuran I distribution in intact and nephrectomized dogs.
Ann. J. Physiol., 211, 243, 1966.

171. Lapiere C. — Les diurétiques.
Farmaco Ed. Prat., 15, 547, 1960.

172. Larizza P., Brunetti P., Nenci G., Coli L. — Klinische Erfahrungen mit dem neuen Diuretikum Fursemid. *Med. Klin., 32*, 1284, 1962.

173. Larizza P., Brunetti P., Nenci G., Coli L. — Clinical experience with the new diuretic Furosemide. *Clin Ther., 29*, 297 1964.

174. Larizza P., Brunetti P., Nenci G., Coli L. — Experimentation clinique d'un nouveau diurétique : furosémide.
Clin. Ther., 64, 297, 1965.

175. Laroche C., Étienne J. — Les nouveaux diurétiques.
Rev. Prat., 12, 1275, 1962.

176. Laroche C., Nenna A. — Le chlorothiazide.
Presse Méd., 67, 549, 1959.

177. Laura A. — Research on the diuretic action of a quinazolinic derivative.
Riforma Med., 78, 1226, 1964.

178. Lawson J., Hewstone A. — Aspect microscopique des urines dans la période néo-natale.
Arch. Dis. Child., 39, 287, 1964.

179. Lederbogen K. — Experiences with furosemide (Lasix) in edema of various origins.
Med. Welt, 3, 182, 1965.

180. Ledingham J., Bayliss R. — Metabolic effects and site of action of ethacrynic acid.
Clin. Pharm. Ther., 6, 474, 1965.

181. Ledingham J., Bayliss R. — Ethacrynic acid : two years experience with a new diuretic.
Brit. Med. J., 13, 732, 1965.

182. Ledingham J. — Ethacrynic acid parenterally in the treatment and prevention of pulmonary edema.
Lancet, 1, 952, 1964.

183. Legrain M., Guedon J. — Le traitement diurétique des œdèmes néphrotiques, à l'exclusion de la corticothérapie.
Presse Méd., 72, 532, 1964.

184. Legrain M. — Applications cliniques des nouveaux diurétiques.
Centre Méd., 3, Mars 1962.

185. Lespagnol A. — Diuretic activity of phenylhydrazine sulfonamide.
Thérapie, 19, 1423, 1964.

186. Lestradet H., Menibus C., Jezequel C., Royer P. — Exploration fonctionnelle rénale.
In 16e Congrès Péd. Lang. Fr., 1 vol., Expansion Ed. Paris, 1957, p. 98.

187. Lévèque B. — Contribution à l'étude des clearances chez l'enfant.
Thèse Paris, 136, 1951.

188. Lever A., Kriz W. — Échanges à contre-courant entre les vasa recta et l'anse de Henlé.
Lancet, 1, 1057, 1966.

189. Lewandowska J. — Side effect of drugs in children.
Pediat. Pol., 38, 933, 1963.

190. Lieberman F., Reynolds T. — The use of ethacrynic acid in patients with cirrhosis and ascites.
Gastroenterology, 49, 531, 1965.

191. Lieberman F. — The effect of diuretics on plasma volume and renal function in patients with ascites.
Ann. Int. Med., 61, 815, 1964.

192. Linquette M. — Rapport d'expertise des ampoules injectables de Lasilix (Furosémide).
Gaz. Méd., supplt. 72, 15, 1965.

193. Linquette M. — Rapport d'expertise du Lasilix (Furosémide) administré par voie orale.
Gaz. Méd., supplt. 72, 28, 1965.

194. Lyon A. — Diuretic therapy. Metabolic complications of thiazide therapy and their correction.
Amer. Heart J., 68, 70, 1964.

195. MacGaffey K., Lezotte L., Snyder J., Moore E., Jick H. — Ethacrynic acid: A drug which abolishes the concentrating ability of the kidney.
Proc. Soc, Exper. Biol. Med., 116, 11, 1964.

196. MacGillivray M., Crawford J. — Les agents diurétiques nouveaux. Leur emploi en clinique pédiatrique (mercuriels, thiazides, spirolactones et stéroïdes).
J. of Ped., 63, 583, 1963.

197. MacIlwaine C., Smith D. — Un nouveau diurétique, le Lasix.
Brit. Med. J., 1265, 1964.

198. Mach R., Veyrat R. — Emploi et abus des nouveaux diurétiques.
Praxis, 50, 260, 1961.

199. Maekawa M. — The use and examination of diuretic effect of mannitol.
Acta Urol. Jap., 10, 641, 1964.

200. Maher J., Schreiner G. — Studies on ethacrynic acid in patients with refractory edema.
Ann. Int. Med., 62, 15, 1965.

201. Maher J., O'Connel J., Setter J., Schreiner G. — Effect of ethacrynic acid on refractory edema.
Clin. Res., 12, 70, 1964.

202. Mallet R., Bouchard R., Prieur F., Guedon J. — Traitement de certains œdèmes néphrotiques par l'association de chlorothiazide et d'une spirolactone.
Arch. franç. Péd., 18, 504, 1961.

203. Marquardsen G. — Possibilités et limites de l'épreuve à la phénolsulfophtaléïne dans le diagnostic rénal.
Arch. f. Kinderh., 158, 142, 1958.

204. Marquardsen G., Jochims J. — L'épreuve de concentration en tant qu'examen fonctionnel rénal chez le jeune enfant. Mesure du poids spécifique de petites quantités d'urine d'après Krutzsch.
Arch. f. Kinderh., 156, 34, 1957.

205. Martin C., Alberty J. — Éliminations hydro-électrolytiques au cours de la détresse néo-natale du prématuré. Effets des diurétiques.
Ann. Ped., 870, 50, 1967.

206. Martin C. — Utilisation des diurétiques dans le traitement du syndrome de détresse néo-natale.
Arch. franç. Pédiat., 18, 1226, 1961.

207. Matell G. — The effect of ethacrynic acid in cases of intoxication with hypnotics, complicated by pulmonary congestion or edema.
Opuscula Medica, 7, 1965.

208. Mattis E., Zawoiski J., Schlabach A., Phelpa H. — Amélioration of effects of excessive dosage of ethacrynic acid.
Merck Inst. for Therap., 20, 1964.

209. Matveev M., Veltischev Y., Mashkeev A., Morozov A. — Étude de la filtration glomérulaire chez l'enfant à l'aide du thiosulfate de sodium et de la créatinine endogène.
Pediatria (Moscou), 8, 31, 1962.

210. Maur N. — Les diurétiques.
Feuill. Méd., 72, février 1962.

211. McCance R. — Quelques développements récents dans la connaissance de la fonction rénale chez le nourrisson.
Acta paed., 36, 481, 1947.

212. McCance R. — Renal function in early life.
Physiol. Rev., 28, 331, 1948.

213 McCance R. — La fonction rénale dans les premiers jours de la vie.
Schweiz. med. Wschr., 80, 762, 1950.

214. McCance R., Widdowson E. — The correct physiological basis on which to compare infant and adult renal function.
Lancet, 2, 860, 1952.

215. McCance R., Widdowson E. — La fonction rénale normale dans les deux premiers jours de la vie.
Arch. Dis. Child., 29, 488, 1954.

216. McCance R., Naylor J., Widdowson E. — The response of infants to a large dose of water.
Arch. Dis. Child., 29, 104, 1954.

217. McCance R., Widdowson E. — L'effet de la naissance sur la fonction rénale.
Ann. Paed., 58, 145, 1954.

218. McCance R., Widdowson E. — Métabolisme et fonctions rénales durant les deux premiers jours de la vie.
J. d'Urol., 61, 569, 1955.

219. McCance R., Widdowson E. — Aspects de la fonction rénale avant et après la naissance.
Ann. paed., supplt. 74, 137, 1960.

220. Melvin K., Farrelly R., North J. — Ethacrynic acid: a new oral diuretic.
Brit. Med. J., 1, 1521, 1963.

221. Merril A. — Edema and decreased renal blood flow in patients with chronic congestive heart failure.
J. Clin. Invest., 25, 389, 1946.

222. Mertz D., Sarre H. — Polyfructosan S : eine neue inulinartige Substanz zur Bestimmung des glomerulus filtrates und des physiologisch aktiven extracellulären Flüssigkeitsvolumens beim Menschen.
Klin. Wschr., 41, 868, 1963.

223. Meyer P., Menard J., Alexandre J., Milliez P. — Variations de l'activité rénine plasmatique après injection d'acide éthacrynique.
J. d'Urol. Néphrol., 72, 619, 1966.

224. Migone L. — Les diurétiques modernes et la physiologie rénale.
Gaz. Méd., 1, 411, 1964.

225. Migone L. — Diverse modalita d'influenza dei diuretici sull'escrezione potassica.
Atti Acad. Med. Lombarda, 18, 1963.

226. Miller T. — The mechanism of action of mercurial and thiazide diuretics.
Biochem. Clin., 2, 443, 1963.

227. Minkowski A. — Physiologie rénale et régulation osmotique chez le nouveau-né. *Paris méd., suppll. 1*, 3, 1951.

228. Minkowski A. — Le rein, l'excrétion des électrolytes et l'équilibre acido-basique. *In Act Néphrol. Hôpital Necker*, 1 vol., Flammarion Ed., Paris, 1962, p. 297.

229. Morawska z. — L'action des diurétiques sur le métabolisme eau-substances minérales dans la néphrose lipoïdique. *Polski Tygod. Lek., 19*, 1227, 1964.

230. Mouquin M. — Indications et choix des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque. *Presse Med., 69*, 595, 1961.

231. Muhlan H. — L'élimination de la phénolsulfonephtaléine en tant qu'épreuve fonctionnelle du rein chez l'enfant. *Zschr. Kinderh., 82*, 40, 1959.

232. Muller P., Schaub F. — Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Ethacrynsäure. *Klin. Wschr., 42*, 958, 1964.

233. Muschaweck R., Hajdu P. — Action salidiurétique de la furosémide. *Arzneim. — Forsch., 14*, 44, 1964.

234. Muschaweck P. — Pharmakologische Untersuchungen mit Fursemid. *Symposium 1963.*

235. Muth R. — Diuretic response to furosemide in the presence of renal insufficiency. *J.A.M.A., 195*, 1066, 1966.

236. Napiorkowska W., Gasiorowski W. — Traitement du syndrome néphrotique par la prednisone associée au chlorothiazide. *Polski Tygod. Lek., 15*, 864, 1960.

237. Nash H., Wilson W., Fitz A., Kioschos J., Kirkendall W. Hemodynamic and renal effects of 2-3 dichloro-4- (2-méthylène butyryl) phénoxyacetic acid (MK-595). *Clin. Res., 11*, 249, 1963.

238. Neimann N., Franck C., Arnould P., Boulanger M. — Les compartiments liquidiens du nourrisson. *Arch. franç. Péd., 17*, 348, 1960.

239. Newman E., Kattus A., Genecin A., Genest J., Calkins E., Murphy J. — Observations on the clearance method of determining renal plasma flow with diodrast, para-aminohippuric acid (PAH) and para-acetyl-amino-hippuric acid (PACA). *Bull. John Hopkins Hosp., 84*, 135, 1949.

240. Norbye E. — Le test de tolérance à la créatinine pour la fonction rénale. *Acta paed., 43*, 113, 1954.

241. Nordio S., De Pra M., Abaci F., De Beni B. — La clearance rénale de l'acide citrique. *Pediatria, 69*, 1003, 1961.

242. Olinto F. — Routine procedures for the treatment of cardiac insufficiency in children. *J. Pediat. (Rio, 29*, 107, 1964.

243. Orinius E. — Ethacrynic acid. A rapidly acting diuretic. *Lakartidningen, 62*, 50, 1965.

244. Parenzan L., Sereni F. — Contribution à l'étude de la fonction rénale dans la première enfance. *Pediatria, 61*, 665, 1953.

245. Parlier R., Miravet L., Hioco D. — Influence sur le fonctionnement rénal des traitements prolongés par les benzothiazides. *Sem. Thér., 1*, 29, 1964.

246. Patzer H. — Expérience clinique acquise avec l'Orpidan, un nouveau diurétique ne contenant pas de mercure, chez l'enfant.
Med. Klin., 53, 1826, 1958.

247. Peck H., McKinney S., zwickey R. — The toxicologic evaluation of ethacrynic acid.
Fed. Proc., 23, 438, 1964.

248. Peltola P. — Furosemide (Lasix) as a diuretic.
Acta med. scand., 177, 777, 1965.

249. Perrault M., Modai J. — Les spirolactones (aldactone).
Rev. Prat., 11, 3439, 1961.

250. Perrin A., Fath A., Descroix M., Duportet B. — L'hydrochlorothiazide dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
Presse Méd., 67, 2013, 1959.

251. Peters J., Van Slyke D. — Quantitative clinical Chemistry. Methods.
In Williams and Wilkins, Baltimore, 1931.

252. Picard J. — L'exploration rénale chez l'enfant.
Union méd. Canada, 90, 1405, 1961.

253. Pierson M. — Collecteur d'urine pour les nourrissons.
Presse Méd., 71, 1429, 1963.

254. Pitts R. — Some reflections on mechanisms of action of Diuretics.
Am. J. Med., 24, 745, 1958.

255. Pitts R., Sartorius O. — Mechanism of action and therapeutic use of diuretics.
Pharm. Rev., 2, 161, 1950.

256. Polacek E., Vogel J., Neugebauerova L., Sebkova M., Vechetova E. — Possibilité de concentration osmotique chez les nourrissons et les enfants sains.
Arch. Dis. Child., 40, 291, 1965.

257. Polonovski C., Colin J. — Particularités du nouveau-né et du nourrisson.
In 16e Congrès Ass. Péd. Lang. franç., 1, 98, 1957.

258. Polonovski C., Colin J. — Physiologie du rein du nourrisson et du nouveau-né.
In Insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant, 1 vol., Expansion Ed. Paris, 1957.

259. Polonovski C., Colin J.
Explorations biologiques en Pédiatrie,1 vol. Expansion Ed. Paris, 1963.

260. Pupita F., Bartoli N. — Experimental research on the mechanism of action and metabolic effects of furosemide.
Clin. Ther., 30, 709, 1964.

261. Rasmussen K. — Ethacrynic acid; clinical experience with a new oral diuretic.
Ugeskrift, 126, 1715, 1964.

262. Ravina A. — Quelques nouveaux diurétiques.
Presse Méd., 67, 2021, 1959.

263. Reimold E. — Recherches et expériences cliniques avec le furosémide chez le nourrisson et l'enfant.
Arch. Kinderheilk., 172, 6, 1965.

264. Renn H., Rodeck H. — Examen de la question du rythme de la diurèse chez l'enfant : différence journalière de la diurèse dans la surcharge hydrique avec salyrgan.
Zschr. Kinderh., 82, 23, 1959.

265. Reubi F.
Néphrologie clinique, 1 vol., Masson Ed. Paris, 1961.

266. Reubi F. — Introduction : symposium consacré à l'acide éthacrinique et à la furosémide.
J. d'Urol Néphrol., 72, 565, 1966.

267. Reville Ph., Fontaine A., Stahl J. — Utilisation clinique d'un nouveau diurétique : l'acide éthacrinique, au cours des cardiopathies et des cirrhoses décompensées.
Strasbourg Méd., 18, 593, 1967.

268. Rhodes P., Hammel C., Berman L. — Composition de l'urine du nouveau-né.
J. of Ped., 60, 18, 1962.

269. Rimbach E., Mintze A. — Fonction rénale du nouveau-né sain en particulier l'azote restant.
Zbl. Gyn., 88, 209, 1966.

270. Rivera A. — 2 new diuretic drugs : quinethazone and ethacrynic acid.
Rev. Invest. Clin., 16, 237, 1964.

271. Robson A., Kerr D., Aschcroft A., Teasdale G. — The diuretic response to Fursemid.
Lancet, 2, 1085, 1964.

272. Rodeck H., Kaulen R. — Recherches sur le rythme de la diurèse chez l'enfant : différences journalières de la diurèse dans l'épreuve de l'eau.
Zschr. Kinderh., 77, 261, 1955.

273. Rodeck H., Reimold E. — Les nouveaux diurétiques sulfamidés exempts de mercure.
Arch. f. Kinderh., 165, 1, 1961.

274. Rohwedder H. — Contribution au problème de la clearance rénale chez l'enfant. Recherches sur les rapports entre la clearance du PAH (acide para-aminohippurique) et la masse corporelle tant chez l'enfant de poids normal que chez l'obèse.
Mschr. Kinderh., 106, 399, 1958.

275. Rosenberg B., Dobkin G., Rubin R., Wolentz A. — Intravenous use of ethacrynic acid in the management of acute pulmonary edema.
Circulation, 30, 147, 1964.

276. Rosenkranz A. — Le traitement au diamox dans le syndrome néphrotique.
Wien. klin. Wschr., 68, 373, 1956.

277. Rosenkranz A. — Utilisation et mode d'action des diurétiques chez l'enfant.
Wien. klin. Wschr., 47, 898, 1959.

278. Rosenkranz A., Stuber E. — Comportement de la clearance endogène de créatinine par rapport à l'importance du taux de créatinine du sérum.
Monatschr. Kinderh., 112, 363, 1964.

279. Rosenkranz A. — L'élimination rénale d'eau et d'électrolytes sous l'influence de furosémide chez l'enfant.
Wien. Med. Wschr., 14, 236, 1964.

280. Roux M., Le Gali. F., Michaud J. — L'acide éthacrynique.
Presse Méd., 54, 2799, 1966.

281. Royer P., Lestradet H., Corbeel L. — Intérêt de la clearance de la créatinine endogène dans l'exploration de la fonction rénale chez l'enfant.
Sem. Hôp. Paris, 29, 1907, 1953.

282. Royer P., Habib R., Mathieu H.
Problèmes actuels de néphrologie infantile, 1 vol. Flammarion, Ed. Paris, 1963.

283. Royer P. — Physiologie rénale.
E. M. C. Pédiatrie, 4083, 2 10, 1966.

284. Rupp W., Swoboda W. — Épreuves fonctionnelles rénales chez l'enfant.
Wien. klin. Wschr., 66, 102, 1954.

285. Sacrez R. — Néphrose lipoïdique. Symptomatologie. Traitement.
Strasbourg Méd., 17, 448, 1966.

286. Sacrez R., Willard D., Geisert J., Lahlou B. — Place de la rééquilibration du milieu intérieur dans la réanimation du nouveau-né.
A paraître dans *Maroc Méd.*, 1968.

287. Sadoul P. — Les diurétiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
Acta Cardiol., 17, 616, 1962.

288. Salvador M., Bounhoure J., Meriel P. — Action et mode d'action d'un nouveau diurétique original : l'acide éthacrynique.
J. Méd. Bordeaux, 143, 1105, 1966.

289. Sapirstein L., Vidt D., Mandel M., Hanusek G. — Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog.
Am. J. Physiol., 181, 330, 1955.

290. Sarre H. — Les épreuves fonctionnelles rénales classiques et leur valeur clinique.
Ann. paed., supplt. 74, 177, 1960.

291. Schaeffer H. — Les diurétiques modernes et leurs réactions secondaires dans le diabète sucré.
Méd. Welt, 16, 1, 1964.

292. Scheler R., Quellhorst P., Hoffler A., Wigger S. — Sur l'utilisation du furosémide dans les cas de fonction rénale réduite.
Med. Welt, 51, 2849, 1965,

293. Schirmeister J., Willmann H. — Uber die Harnsäure und andere clearances nach intravenöser Gabe von Fursemid aus Menschen.
Klin. Wrschr., 42, 623, 1964.

294. Schreiter G. — Die Bestimmung der indirekten Clearance von Inulin und PAH mit Mikromethode.
Zeitsch. Kinderheilk., 82, 450, 1959.

295. Schroder G., Sannerstedt R., Werko L. — Clinical experiences with ethacrynic acid, a new non-thiazide saluretic agent (MK-595).
Acta Med. Scandinav., 175, 781, 1964.

296. Schultz E., Cragoe E., Bicking J., Bolhofer W., Sprague J.— Alpha-beta-unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids, a new class of diuretics.
J. Med. Pharm. Chem., 5, 660, 1962.

297. Schwartz W., Orning K., Porter R. — The internal distribution of hydrogen ions with varying degrees of metabolic acidosis.
J. Clin. Invest., 36, 373, 1957.

298. Sereni F., Cataldi G., Frascaria F. — Le fonctionnement rénal du nouveau-né. Filtrat glomérulaire et clearances du sodium, du chlore et du potassium chez l'enfant accouché normalement et anormalement.
Minerva ped., 37, 1078, 1956.

299. Sereni F., Frascaria F. — La fonction rénale chez le nouveau-né.
Minerva ped., 8, 1127, 1956.

300. Singer M., Hoff H., Fisch S., De Graff A. — Red Blood Cell Potassium.
J. A. M. A., 187, 21, 1964.

301. Skillmann J. — Irritability of newborn infants: effect of diuretics administrated during last trimester of pregnancy.
J. Amer. Ostéopath. Ass., 64, 712, 1965.

302. Smith H
Principes of renal physiology, University Press New York, 1956.

303. Smith H., Finkelstein N., Aliminosa L., Crawford B., Graber M. — The renal clearances of substituted hippuric acids in dog and man.
J. Clin. Invest., 24, 388, 1945.

304. Souchon F. — Le problème de l'utilité de l'épreuve de clearance de l'urée dans le diagnostic urologique chez l'enfant.
Arch. Kinderh., 142, 80, 1951.

305. Soulie P., Gaudeau S., Gourgon R. — Action du Furosémide sur les œdèmes des cardiaques.
Gaz. Méd., supplt. 72, 50, 1965.

306. Sperber R., Di Re L., Singer M., Fisch S., De Graff A. — Ethacrynic acid in pathological fluid retention.
J.A.M.A., 191, 703, 1965.

307. Spring P., Dettli L. — Indications, posologie et effets secondaires de la furosémide.
J. d'Urol. Néphrol., 72, 611, 1966.

308. Stahl J., Reville P., Imler M. — Effets thérapeutiques d'un nouveau salidiurétique, le furosémide. Son utilisation par voie intra-veineuse dans les urgences.
Strasbourg Méd., 8, 603, 1965.

309. Stalder G. — Les fonctions de l'épithélium tubulaire.
Ann. Paed., supplt. 74, 22, 1960.

310. Statius Van Eps L., Geerling J., Smorenberg-Schoorl M., De Vries L., Zurcher-Mulder A. — A simplified method for the determination of effective renal plasma flow.
Clin. Chim. Acta, 15, 219, 1967.

311. Stave U. — Contribution à la maturation fonctionnelle des tubes rénaux : l'élimination de la phénolsulfone-phtaléine chez les nourrissons.
Zschr. Kinderh., 77, 554, 1956.

312. Steigmann F., Oz R. — Diuretic effect of MK-595 in cirrhotics with "intractable" ascites.
Fed. Proc., 23, 438, 1964.

313. Sterne J. — Maladies des diurétiques.
La Clinique, 587, 559, 1963.

314. Sterz H. — Experiences with the new diuretic: Brinaldix.
Wien Med. Wschr., 115, 163, 1965.

315. Stokes W., Nunn K. — Un nouveau diurétique efficace : Le Lasix.
Brit. Med. J., 2, 910, 1964.

316. Strauss J., Dawsons K., James L. — Fonction rénale des nouveau-nés normaux à terme dans les premières heures de la vie extra-utérine. Nouveau-nés, nés naturellement et ayant reçu une transfusion placentaire.
Am. J. Obst. Gyn., 91, 286, 1965.

317. Strong J. — Comparaison de l'effet du furosémide et du mersalyl sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes.
Symposium Furosémide, Bad Hombourg, 1963.

318. Suki W., Rector F., Seldin D. — Localization of the site of action of a new diuretic Furosemide.
Clin. Research, 260, Avril 1964.

319. Suzuki F., Klutsch K., Heidland A. — Stop-flow-Untersusungen zum Wirkungsmechanismus von Fursemid.
Klin. Wschr., 52, 569, 1964.

320. Swartz C., Selier R., Fuchs M., Brest A., Moyer J., — Five years experience with the evaluation of diuretic agents.
Circulation, 28, 1042, 1963.

321. Tacket H., Houck C. — Measurement of renal hemodynamics in man by the "slope method" without urinalysis.
Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 74, 317, 1950.

322. Taggart J. — Mechanisms of renal tubular transport.
Ann. J. Med., 24, 774, 1958.

323. Thoms R. — A toxicological evaluation of furosemide: a new diuretic agent.
Farmaco, 19, 544, 1964.

324. Thut W. — Clinical and experimental research on a new saluretic (Brinaldix).
Schweiz. Med. Wschr., 94, 1117, 1964.

325. Tice L. — The new drugs released during 1963 and 1964.
Amer J. Pharm., 136, 234, 1964.

326. Timmerman R., Springman F., Thoms R. — Evaluation of Fursemide, a new diuretic agent.
Therap. Res., 6, 88, 1964.

327. Toussaint C. — Les compensations rénales de l'acidose respiratoire.
Bull. Physiopath. Resp., 1, 46, 1965.

328. Trad J. — Mécanismes de concentration de l'urine par le rein.
Rev. de Méd., 2, 499, 1967.

329. Traeger J., Pozet N., Collard M., Ferioli V. — Étude de l'action du Furosémide intra-veineux.
Gaz. Méd., supplt. 72, 54, 1965.

330. Traeger J., François B. — Les déplétions potassiques.
Rev. Lyon Méd., 815, Novembre 1962.

331. Traissac F. — La place des nouvelles médications diurétiques en thérapeutique.
Maroc Méd., 41, 177, 1962.

332. Traissac F. — Rapport d'expertise du Lasilix (Furosémide) administré par voie orale.
Gaz. Méd., supplt. 72, 65, 1965.

333. Traissac F. — Rapport d'expertise des ampoules injectables de Lasilix (Furosémide).
Gaz. Méd., supplt 72, 79, 1965.

334. Tricot R., Maurat J., Nouveaux diurétiques, avantages et inconvénients.
Rev. prat., 33, Décembre 1960.

335. Truchot R., Brette R. — Essai clinique de l'acide éthacrynique dans le traitement des ascites cirrhotiques.
J. Méd. Lyon, 47, 1773, 1966.

336. Vague J., Teitelbaum M., Miller G., Favro C. — Intérêt d'un nouveau diurétique, le Furosémide ou Lasilix, dans le traitement de l'obésité.
Gaz. Méd., supplt. 72, 86, 1965.

337. Varay A., Castel A., Rain J. — Utilisation de l'acide éthacrynique et de l'association : acide éthacrynique-spirolactones dans les cirrhoses et les ictères des cirrhoses.
Presse Méd., 75, 659, 1967.

338. Ventura P. — Untersuchungen über die Wirkungen von neuen Diuretika beim Menschen.
Atti Acc. Med. Lombarda, 18, 951, 1963.

339. Verel D., Stentiford N., Rahman F., Saynor R. — A clinical trial of Fursemid.
Lancet, 2, 1088, 1964.

340. Verger P., Martin C., Dubecq J., Kermarec Y., Lomazzi R. — Étude pathologique et thérapeutique de l'anasarque fœto-placentaire.
Arch. franç. Pédiat., 20, 417, 1963.

341. Verliac F., Bastin R., Guibe C., Barois A. — Enfant de trois ans ayant un syndrome néphrotique traité depuis sept mois par une spirolactone.
B. M. Soc. méd. Hôp. Paris, 76, 926, 1960.

342. Verniory A. — Médicaments diurétiques dans le syndrome néphrotique.
Bruxelles Méd., 39, 521, 1959.

343. Vesterdal J. — Méthode simple d'estimation des clearances de l'inuline et du PAH chez les nouveau-nés.
Acta Paed., 37, 421, 1949.

344. Vesterdal J., Tudvad F. — Études sur la fonction rénale chez les prématurés et les enfants à terme par estimation de clearances de l'inuline et du PAH.
Acta Paed., 37, 429, 1949.

345. Vesterdal J. — Appréciation de la fonction rénale chez le nourrisson à l'aide des clearances au para-amino-hippurate et à l'inuline.
Acta Paed., supplt 77, 164, 1949.

346. Veyrat R. — Les nouveaux diurétiques actifs par voie orale.
J. d'Urol. Méd. et Chir., 66, 115, 1960.

347. Vorburger C. — Die akute Wirkung der Diureticums Fursemid auf das Glomerulumfiltrat, die renale Hämodynamik, die Wasser-, Natrium-, Chlorid- und Kaliumausscheidung und auf den Sauerstoffverbrauch der Niere.
Klin. Wschr., 42, 832, 1964.

348. Vorburger C. — Un nouveau diurétique, le Fursemid.
Rev. Méd. Suisse Romande, 84, 277, 1964.

349. Vorburger C. — Propriétés et mode d'action de la furosémide.
J. d'Urol. et Néphrol., 72, 581, 1966.

350. Wachtel F. — Thiazide diuretics and the production of digitalis toxicity.
J. Med. Soc. New Jersey, 61, 499, 1964.

351. Walker J. — Fatal agranulocytosis complicating treatment with ethacrynic acid.
Ann. Int. Med., 64, 1303, 1966.

252. Walker R., Cumming G. — Response of the infant kidney to diuretic drugs.
Canad. Med. Ass. J., 91, 1149, 1964.

353. Walker W. — The use of diuretics in congestive heart failure.
Mod. Conc. Cardiov. Dis., 34, 13, 1965.

354. Watschinger B., Kobinger I. — Clearancebestimmungen mit Polyfructosan S (Inutest).
Wien. Zschr. Inn. Med., 45, 219, 1964.

355. Weil W. — Progrès en pédiatrie : l'évaluation de la fonction rénale chez le nourrisson et l'enfant.
Am. J. Med. Sc., 229, 678, 1955.

356. Wentz M. — Les diurétiques.
Le Génie Méd., 189, 31, 1963.

357. Willard D., Geisert J., Sacrez R. — Étude clinique de deux diurétiques d'action rapide (acide éthacrynique et furosémide) chez l'enfant.
Communication à la *Soc. Franc. Péd. Est et Nord*, Novembre 1967.

358. Winberg J. — Mesure du pouvoir de concentration du rein chez des nourrissons et des enfants sans affection rénale connue.
Acta paed., 48, 318, 1959.

359. Winberg J. — La clearance nycthémérale de la créatinine endogène spécifique chez des nourrissons et des enfants sans maladie rénale connue.
Acta paed., 48, 443, 1959.

360. Winter C. — Les tests fonctionnels rénaux chez les enfants.
California Méd., 94, 127, 1961.

361. Wirz H., Hargitay B., Kuhn W. — Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie.
Helv. physiol. pharmacol. Acta, 9, 196, 1951.

362. Wirz H. — Physiologische Grundlagen für die Wirkung der Diuretica.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., 15, 326, 1959.

363. Wolff F., Parmley W. — The Diabetogenic Activity of Benzothiadiazines.
J.A.M.A., 188, 473, 1964.

364. Yi-Hong Kong, Irons G., Ginn W., Garrison E., Orgain E. — Diuretic response to intravenous MK-595.
Circulation, 32, 128, 1965.

365. Zahnd R. — Action diabétogène des salidiurétiques.
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion Ed. Paris, 1965.

366. Zanetti P., Brunelli A. — De l'emploi de la clearance à la créatinine endogène en pédiatrie.
Minerva ped., 14, 131, 1962.

367. Zender R., Blixenkrone B., Borth R., Falbriard A. — Valeurs normales de la clearance relative du Polyfructosan calculée d'après le taux de décroissance sérique.
Helv. Med. Acta, 21, 696, 1964.

368. Zender R., Falbriard A. — La clearance rénale du Polyfructosan chez le lapin. Comparaison avec la clearance de la créatinine exogène.
Helv. Physiol. Acta, 23, 257, 1965.

369. Zender R., Falbriard A., Mack R. — La clearance relative calculée d'après le taux de décroissance plasmatique.
In Actual. Néphrol. Hôpital Necker, Flammarion Ed. Paris, 1966.

TABLE DES MATIÈRES

Page

PLAN 1

INTRODUCTION 3

HISTORIQUE 7

MÉTHODES D'EXPLORATION. 13

A. Prélèvements d'urines 13
B. Prélèvements de sang 14
C. Dosages 14
D. Clearances rénales. Méthodes classiques 17
E. Technique personnelle de détermination des clearances rénales chez l'enfant. 19

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE 29

A. Position du problème 29
B. Posologie 29
C. Indications 30
D. Surveillance 34

RÉSULTATS. 37

A. Cliniques 37
B. Biologiques 42

DISCUSSION 57

A. Clinique 57
B. Mécanisme d'action 61
C. Indications 62

CONCLUSIONS 65

BIBLIOGRAPHIE 69

DES PRESSES
DE L'IMPRIMERIE UNION A PARIS
LE 25 AVRIL 1968